

**Untersuchungen zur Pharmakokinetik von
Gentamycin, Ampicillin, Erythromycin, Chlortetracyclin
und Sulfadimethoxin beim Mastkalb nach subkutaner
oder oraler Verabreichung**

Sebastian Sepp

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof.Dr.Dr.h.c. G. Dirksen

und dem

Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.

Grub bei München

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von
Gentamycin, Ampicillin, Erythromycin, Chlortetracyclin
und Sulfadimethoxin beim Mastkalb nach subkutaner
oder oraler Verabreichung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Sebastian Sepp
aus
Markt Schwaben

1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: ----- Prof. Dr. H. Zucker -----

Referent: ----- Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen -----

Korreferent: ----- Prof. Dr. Dr. F. Bakels -----

Tag der Promotion: ----- 25. Juli 1986 -----

Inhaltsverzeichnis

	Seite
E I N L E I T U N G	1
L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T	3
Einflußfaktoren, von denen die therapeutische Wirksamkeit antibakterieller Substanzen abhängt	3
Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zur Pharma- kokinetik der geprüften Antibiotika und des be- nutzten Sulfonamids	11
Gentamycin	11
Ampicillin	15
Erythromycin	18
Chlortetracyclin	21
Sulfadimethoxin	24
E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	28
MATERIAL UND METHODIK	28
Untersuchte Tiere	28
Benutzte Medikamente	28
Versuchsanstellung	29
Bestimmungsmethoden	32

Gentamycin-Konzentrationen im Blutserum nach 36
subkutaner Verabreichung von Frieso-Gent^R an
sechs Mastkälber

Ampicillin-Konzentrationen im Blutserum nach 39
subkutaner Verabreichung von Ampicillin-Suspen-
sion 10 % ^R an sechs Mastkälber

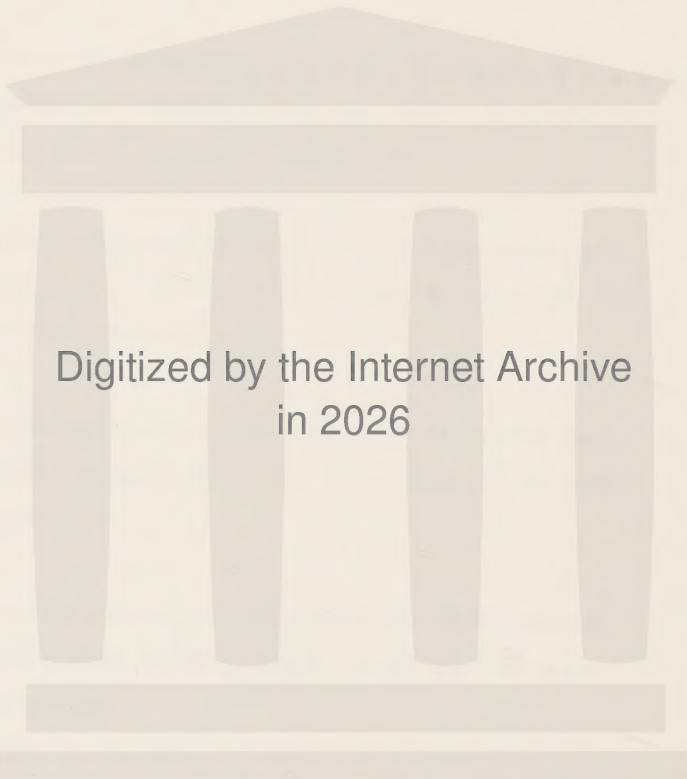
Erythromycin-Konzentrationen im Blutserum nach 42
subkutaner Verabreichung von Erythrocin vet.200^R
an sechs Mastkälber

Erythromycin-Konzentrationen im Blutserum nach 45
oralen Verabreichung von Erythrocin-W^R an sechs
Mastkälber

Chlortetracyclin-Konzentrationen im Blutserum 49
nach oraler Verabreichung von CS 82 ^R an sechs
Mastkälber

Sulfadimethoxin-Konzentrationen im Blutserum 52
nach oraler Verabreichung von Trafical 10 % ^R
an sechs Mastkälber

	Seite
DISKUSSION	55
ZUSAMMENFASSUNG	65
SUMMARY	67
LITERATURVERZEICHNIS	69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Die Intensivhaltung von Kälbern mit Konzentration von Tieren verschiedener Herkunft auf relativ engem Raum hat zu einer starken Zunahme von Infektionskrankheiten, vor allem von Infektionen des Respirationstraktes geführt. Wenngleich auch die Enzootische Bronchopneumonie häufig durch Virusinfektionen eingeleitet wird, bestimmen in der Mehrheit bakterielle Infektionen den Krankheitsverlauf. Wichtigste Behandlungsmaßnahme ist daher die Anwendung von antibakteriellen Mitteln.

In der Rinderpraxis werden Arzneimittel bedauerlicherweise auch heute noch vorzugsweise intramuskulär appliziert. Es ist jedoch bekannt, daß intramuskuläre Injektionen oft zu lokalen Gewebeschäden mit zum Teil massiven Schwellungen und Muskelnekrosen führen. Sie können einerseits klinische Auswirkungen haben, andererseits auch zur Beanstandung bei der Schlachtung Anlaß geben.

Da jede intramuskuläre Injektion zumindest mit einer Traumatisierung des Gewebes einhergeht, ist zu prüfen, ob nicht anderen Applikationswegen der Vorzug zu geben ist (GEYER, 1982).

Zum einen bietet sich dafür die orale Medikation an. Sie hat den Vorteil, daß sie auch dem Tierhalter übertragen werden kann. Zum anderen stellt die subkutane Injektion eine Möglichkeit zur einfachen Behandlung in Intensivhaltungen, wie zum Beispiel Laufställen, dar.

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte geprüft werden, in wieweit durch orale oder subkutane Applikation der benutzten

antibakteriellen Mittel therapeutisch wirksame Blutspiegel zu erzielen sind und ob dieser Verabreichungsweg somit eine Alternative zur intramuskulären Behandlung bei Rindern darstellt.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

EINFLUSSFAKTOREN, VON DENEN DIE THERAPEUTISCHE WIRKSAMKEIT ANTIBAKTERIELLER SUBSTANZEN ABHÄNGT

Der verstärkte Einsatz von Antibiotika bei der Bekämpfung von Kälberkrankheiten sowie die unkontrollierte illegale Anwendung von antibakteriellen Medikamenten durch Laien und die dabei oft zu beobachtende Unterdosierung führen dazu, daß in zunehmenden Maße mit Resistenzbildung bei früher empfindlich gewesenen Erregern gerechnet werden muß (FIEBIGER et al., 1973; DIRKSEN u. STÖBER, 1982; und viele andere).

Mit Hilfe des Resistenztests kann bestimmt werden, ob ein Erreger empfindlich gegenüber einem antibakteriellen Mittel ist. Jedoch ist Resistenz oder Empfindlichkeit kein Alles-oder-Nichts-Phänomen, sondern abhängig von der Konzentration des Medikamentes pro Volumeneinheit. Der Einsatz von Resistenztests ist in der Praxis jedoch limitiert, da die Ergebnisse erst relativ spät zur Verfügung stehen und zum anderen oft von zu hohen Konzentrationen des Pharmakons ausgegangen wird (RUCKEBUSCH, 1981).

Um die Ausbildung von Resistenz zu verhindern, muß in entsprechend hoher Dosierung und über angemessen lange Zeit antibakteriell behandelt werden, so daß alle empfindlichen Bakterien so schnell wie möglich getötet werden. Darüber hinaus ist zu hoffen, daß verbleibende resistente Bakterien vom Abwehrsystem des Wirtstieres abgetötet werden.

Inadäquate Dosierung eines Antibiotikums führt zu einem ver-

stärkten Wachstum von resistenten Bakterien innerhalb eines Stammes mittels Übertragung von R-Faktoren (CLARK, 1977 a).

Bei den Dosierungsempfehlungen wird im allgemeinen von der sogenannten "Minimalen Hemmkonzentration" (MHK) eines Antibiotikums ausgegangen. Das ist die geringste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die das Bakterienwachstum in vitro noch hemmt.

Im Idealfall sollte der Erreger aus dem Infektionsherd isoliert und die genaue MHK für das betreffende Medikament ermittelt werden (HJERPE, 1983). Im allgemeinen wird jedoch, zumindest bei Einleitung der Therapie, von den in vitro gefundenen bakteriostatischen oder bakteriziden Konzentrationen für die in Frage kommenden Erregergruppen ausgegangen.

Dabei ist aber auch zu berücksichtigen, daß die Antibiotikawirkung im Tier von einer ganzen Reihe variabler Einflüsse abhängig ist: Widerstandsfähigkeit des Tieres, Zahl, Virulenz und Empfindlichkeit der pathogenen Bakterien, morphologische Veränderungen am Infektionsort und anderes mehr. Aus diesem Grunde kann es keine einheitliche optimale Dosis für irgendein bestimmtes Antibiotikum geben. Die Dosierung ist vielmehr der jeweiligen Situation anzupassen (DIRKSEN u. STÜBER, 1982; und andere).

DÜRR et al. (1980) vertreten daher die Meinung, daß von derjenigen Konzentration eines Chemotherapeutikums auszugehen ist, die der in vitro gefundenen MHK für die betreffende Bakterienart entspricht, multipliziert mit einem Sicherheitsfaktor, welcher all das, was im Organismus unbekannterweise anders sein könnte als im Kulturmedium, in Rechnung stellt. Auf jeden Fall ist die Menge, die von einem Antibiotikum benötigt

wird, um eine bakterielle Infektion effektiv zu behandeln, proportional dem Ausmaß der Infektion anzusetzen (HJERPE, 1983).

Die im Blut eines behandelten Tieres festgestellte Konzentration eines Antibiotikums kann nicht als sichere Aussage über den therapeutischen Effekt bewertet werden, da es ja nicht nur auf den erzielten Blutspiegel, sondern auch auf die am Wirkungsort erreichte Konzentration, also auf die Gewebekonzentration ankommt. Die Messung der Gewebekonzentration ist aber mit großen Schwierigkeiten verbunden. Da sie jedoch in einem bestimmten Verhältnis zur Blutkonzentration steht, versucht man, sie auf dem Umweg über letztere rechnerisch annähernd zu bestimmen. Solange die Gewebekonzentrationen nicht bekannt sind, können die Blutspiegel als Richtmaß, besonders für gut durchblutetes Gewebe, herangezogen werden (HEIDRICH u. MÜLLING, 1960).

Antimikrobielle Medikamente verteilen sich im ganzen Körper über das zirkulierende Blut und müssen so den Infektionsherd erreichen, um ihre Wirksamkeit entfalten zu können (BAGGOT, 1980). Die Fähigkeit eines Medikamentes, Membranen zu durchdringen, ist abhängig von dem Grad der Plasma-Eiweißbindung, dem Grad der Ionisation oder Polarität, dem Grad der Lipidlöslichkeit, ferner davon, ob die Verbindung eine organische Säure oder Base ist (HJERPE, 1983) und von den pH-Differenzen in den einzelnen Verteilungsräumen (ZIV et al., 1973).

Bei Erkrankungen der Leber sollten Antibiotika, wie zum Beispiel Chloramphenicol, Tetracycline, oder Makrolide, vermieden werden, um Komplikationen wie eine stark herabgesetzte

Elimination und direkte Leberschädigung zu vermeiden (BURROWS, 1980 a). Erkrankungen der Niere können bemerkenswerte Veränderungen der Halbwertszeit bei vielen Antibiotika bewirken, da verschiedene antimikrobielle Mittel zum Teil unverändert über den Harn ausgeschieden werden (BAGGOT, 1980).

In den Ausscheidungsorganen kann eine Konzentrierung des Medikamentes stattfinden. Wird in einem anderen Organ eine überdurchschnittlich hohe Konzentration festgestellt, so ist zu vermuten, daß in dem Organ besonders starke Proteinbindung stattfindet, daß also die wirksame Konzentration dort keineswegs höher als im Wasser des Verteilungsraumes ist, da nur der Anteil von nicht gebundenem Medikament wirksam ist. Eine echte Konzentrierung von ionisierten Arzneimitteln findet in Körperflüssigkeiten statt, deren pH-Wert von dem des Extrazellulärtraumes abweicht (DÜRR et al., 1980).

Bei den bakteriziden Chemotherapeutika und Antibiotika ist die maximale Blutkonzentration für deren Wirkung determinierend, dagegen ist für die bakteriostatisch wirkenden Medikamente die Dauer der minimalen therapeutischen Blutkonzentration von Bedeutung (DEBACKERE, 1971). Bei bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika muß die effektive Konzentration im Serum während der gesamten Behandlungsdauer kontinuierlich erhalten sein (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

Bei der intravenösen Applikation ist die Resorptionsgeschwindigkeit sehr groß, so daß augenblicklich eine maximale Blutkonzentration erreicht wird. Diese Applikationsart ist demnach bei allen kritischen Infektionszuständen eines Organis-

mus anzeigt. Durch den raschen Abfall der Blutkonzentration nach intravenöser Injektion ist jedoch nur eine begrenzte Wirkungsdauer gegeben (HEIDRICH u. MÜLLING, 1960).

Nach einmaliger intravenöser Verabreichung ist die Konzentration im Plasmawasser nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes im Körper gleich der freien Konzentration im Verteilungsraum. Für die antibakterielle Wirkung ist die freie Konzentration das Ausschlaggebende (DÜRR et al., 1980).

Bei der oralen Applikation zieht sich die Resorption gewöhnlich über einige Stunden hin. Das bedingt eine länger in gleichmäßiger Höhe anhaltende Blutkonzentration und parallel hierzu verlaufende Diffusion in die Gewebe (HEIDRICH u. MÜLLING, 1960).

Die Zeit, in welcher sich der Magen leert, kann die Zeit, in welcher ein Medikament resorbiert wird, entscheidend beeinflussen und deshalb kann jede Krankheit oder jedes Medikament, welches diesen Prozeß beeinflusst, auch die Resorptionsrate eines oral verabreichten Medikamentes beeinflussen (VAN GOGH u. VAN MIERT, 1977). Die gastrointestinale Resorption von vielen Medikamenten wird durch die Anwesenheit von Futter beziehungsweise von Kalzium gehemmt (BURROWS, 1980 a).

Versuche mit Chlortetracyclin zeigten, daß dieses Antibiotikum - und das gleiche gilt nach Ansicht von DIRKSEN (1981) wahrscheinlich für alle Antibiotika - aus dem Pansen nicht oder nur in sehr geringem Umfang resorbiert wird, sondern nur aus dem Darm. Am besten lassen sich derartige Substanzen zur Resorption bringen, wenn sie unter Umgehung des Pansens via Schlundrinne direkt in Labmagen und Darm geleitet

werden. Dies läßt sich am leichtesten und sichersten in den ersten drei bis vier Lebenswochen erreichen, und zwar mit Hilfe der Milchtränke, die ein guter Stimulator des Schlundrinnenreflexes ist. Bei Kälbern gelangt die Milch unter Umgehen des Pansens direkt vom Ösophagus in den Labmagen, da sich die Schlundrinne kontrahiert und so einen geschlossenen Gang zur Hauben-Psalter-Öffnung bildet. Um nachteilige Effekte der Milch auf die darin verabreichten Medikamente zu vermeiden, scheinen Natriumsalze enthaltende Elektrolytlösungen für die Applikation besser geeignet zu sein (ZIV et al, 1977). Der Schlundrinnenreflex wird durch chemische und mechanische Reizung der bukkalen und pharyngealen Rezeptoren ausgelöst (THOMPSON u. BLACK, 1978). Beim erwachsenen Wiederkäuer ist der Schlundrinnenreflex bis zum Alter von zwei Jahren mit Hilfe von Natriumsalzen, Kupfersulfat, Rohrzucker und verschiedenen eiweißhaltigen Flüssigkeiten verhältnismäßig gut auslösbar (DIRKSEN, 1981).

Da verschiedene Chemotherapeutika und Antibiotika bei oraler Anwendung, ohne Auslösung des Schlundrinnenreflexes, die Vormagenflora hemmen können, sollte eine längerfristige Verabreichung dieser Medikamente in hohen (therapeutischen) Dosen vermieden werden (LARSON, 1975).

Die kombinierte intravenös-orale Applikation schaltet bei Monogastriern die den beiden Methoden für sich allein anhaftenden Nachteile aus, nämlich den zu raschen Abfall des therapeutischen Blutspiegels bei der intravenösen und das zu langsame Erreichen desselben bei der oralen Medikation. Sie vereinigt dagegen die Vorteile beider Applikationsarten, nämlich

das sofortige Erreichen des therapeutischen Blutspiegels durch das intravenös verabfolgte Medikament und seine protrahierte Erhaltung durch die langsame Resorption der oralen Dosis (HEIDRICH u. MÜLLING, 1960).

Die Aufnahme eines intramuskulär oder subkutan injizierten Stoffes geschieht hauptsächlich durch Übertritt in die Blut- und Lymphgefäße. Diffusionsprozesse stehen dabei im Vordergrund. Das Muskelgewebe hat zwar reichlich Kapillaren, doch ist es weniger gut mit Lymphgefäßen ausgestattet. Dagegen ist das subkutane Gewebe sowohl mit Kapillaren als auch mit Lymphgefäßen sehr gut versorgt (MARSHALL u. PALMER, 1980).

Bei der intramuskulären Verabreichung sollte bei mehrmaliger Applikation die Injektionsstelle jeweils gewechselt werden. Dauert eine Therapie mehrere Tage lang, so wird es bei Kälbern am Ende schwierig, noch eine brauchbare Stelle für die Applikation zu finden. Besonders problematisch wird es, wenn das Medikament lokal gewebereizend wirkt (DIRKSEN, 1981).

GEYER (1982) stellte in seinen Untersuchungen fest, daß alle von ihm verwendeten handelsüblichen Injektionspräparate bei der intramuskulären Verabreichung Gewebereizungen verursachten. Dabei entstehen die Gewebeschäden durch die Reizwirkung der Medikamente und nicht durch fehlerhafte Injektionstechnik. Die tiefe intramuskuläre Injektion reizender Mittel vermindert Gewebeschäden nicht, sie verschleiert sie nur.

Bei jeder antimikrobiellen Therapie muß die Behandlung mindestens noch einen Tag über den ersten fieberfreien Tag hinaus fortgesetzt werden. Wird die Therapie auf Grund einer

vorübergehenden fiebersenkenden Wirkung und Appetitsteigerung zu früh abgebrochen, können sich schwer beeinflussbare chronische Krankheitszustände entwickeln (LARSON, 1975).

Für eine erfolgreiche Behandlung von Kälberkrankheiten in den ersten Lebenswochen, die häufig polyfaktoriell bedingt sind, ist neben der kausalen antibakteriellen Therapie die Verbesserung der hygienischen Verhältnisse, der Haltungsbedingungen und das Vermeiden oder Abstellen von Fütterungsfehlern von erheblicher Bedeutung für den Erfolg (FIEBIGER et al., 1973).

ERGEBNISSE BISHERIGER UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK
DER GEPRÜFTEN ANTIBIOTIKA UND DES BENUTZTEN SULFONAMIDS

Gentamycin

Gentamycin ist ein bakterizid wirkendes Breitband-Oligosaccharid-Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglycoside (DINSE, 1974). Es wurde 1963 aus Kulturen von *Micromonospora purpurea* und *Micromonospora echinospora* erstmalig isoliert. Aminoglycoside sind große polare Moleküle mit einer geringen Lipidlöslichkeit und geringer Fähigkeit, Membranen zu durchdringen (KNIFTON, 1982). Mit zunehmender Alkalität des Milieus steigt ihre Aktivität an (BURROWS, 1979).

Aminoglycoside treten in die Bakterienzelle ein und lagern sich irreversibel an die Ribonucleinsäure an, so daß die Proteinsynthese der Bakterienzelle inhibiert wird beziehungsweise defekte Proteine entstehen. je schneller die Bakterienzelle Proteine produziert, desto empfindlicher reagiert sie auf Gentamycin. Resistenzbildungen gegen Aminoglycoside spielen eine bedeutende Rolle. Bakterien können die Fähigkeit entwickeln, Aminoglycoside am Eintritt in die Zelle zu hindern. Sie können auch Enzyme ausbilden, die die Aminoglycoside zerstören (CLARK, 1977 a).

Nach ZIV et al. (1980) verteilen sich die Aminoglycoside nur im vaskulären und extrazellulären Raum. Trotz der geringen Gewebeverteilung können im Bronchialsekret Aminoglycosid-

spiegel gemessen werden, die 25 bis 30 % des Serumspiegels betragen (BURROWS, 1980 a).

Die Halbwertszeit von Gentamycin im Serum beträgt nach einer intravenösen Injektion 1,85 Stunden (ZIV u. SULMAN, 1974).

Für Gentamycin ist der Bereich zwischen therapeutischer und toxischer Dosis sehr gering (KNIFTON, 1982). Subakute und chronische Toxizitätserscheinungen äußern sich in Vestibularisschädigung und Beeinträchtigung der Nierenfunktion wegen Tubulusnekrosen (DUNHAM, 1967). Die Nephrotoxizität zeigt sich in einer Schädigung der proximalen Tubuli, die je nach Höhe der Dosierung und Verabreichungsdauer von Gentamycin sowie vom Zustand des Nephrons reversibel oder irreversibel ist. Klinisch werden diese Schädigungen von einer Erhöhung des Harnstoff- und des Kreatiningehaltes im Serum begleitet. Solche Veränderungen können an Ratten nach subkutaner Verabreichung von 20 mg Gentamycin / kg Körpergewicht im 24-stündigem Abstand innerhalb von sieben bis zehn Tagen beobachtet werden (RIVIERE u. COPPOC, 1981).

Gentamycin wird unverändert über die Niere ausgeschieden (CONZELMAN, 1980), so daß es sich in der Nierenrinde in einer Konzentration anreichert, die um ein Vielfaches höher als die Konzentration im Serum ist. Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann schon bei Anwendung von üblichen therapeutischen Dosen zu einer Akkumulation von Gentamycin im Körper führen (RIVIERE u. COPPOC, 1981).

Gentamycin entfaltet seine stärkste Wirkung gegenüber gram-

negativen Bakterien. Insbesondere therapeutisch schwer beeinflussbare Erreger wie *Pseudomonas*, *Proteus*, *Aerobacter* und coliforme Keime zeigen sich gegen Gentamycin hoch empfindlich. In der Gruppe der grampositiven Erreger hat Gentamycin eine gute Hemmwirkung gegen Staphylokokken. Auch Brucellen, Listerien, Clostridien und säurefeste Stäbchen werden erfaßt (DUNHAM, 1967). Bei einer Serumkonzentration von 4,0 µg/ml werden die meisten grampositiven und gramnegativen Krankheitserreger gehemmt (ZIV, 1980).

Gentamycinkonzentrationen von 0,5 bis 4,0 µg/ml wirken auf 85 % von 20 in vitro untersuchten Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft wachstumshemmend (BUCHHOLZ, 1985).

Die minimale Hemmstoffkonzentration in vitro von Gentamycin für *Pasteurella hämolytica* und *Pasteurella multocida* liegt für 97 % von 63 untersuchten Stämmen zwischen 0,25 und 0,4 µg/ml (BUCHHOLZ, 1985).

Bei Kälbern konnte nach drei intramuskulären Injektionen von 3 mg Gentamycin pro kg Körpergewicht keine Akkumulation im Serum festgestellt werden. Der höchste Serumwert - mit 10 µg/ml - wurde eine Stunde nach der Applikation erreicht und Serumwerte von 1 µg/ml konnten noch nach zehn Stunden gemessen werden. Im Urin ließ sich Gentamycin noch sieben Tage nach der letzten Behandlung nachweisen und in der Niere noch nach vier Wochen (ZIV, 1980).

Bei einer Dosierung von 1,5 mg Gentamycin pro kg Körpergewicht wurden bei Kälbern eine Stunde nach der intramuskulären Applikation mit 3,7 bis 3,95 µg/ml die höchsten Serumkonzentrationen erreicht. Hinsichtlich Höhe und Dauer der Gentamycin-Serumspiegel bestanden zwischen den einzelnen Tieren große Unter-

schiede. Da Gentamycin nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, könnten die Unterschiede in den Serumspiegeln durch unterschiedliche Nierenfunktion bedingt worden sein (ZIV et al., 1980).

Wie Dinse (1974) mitteilt, wurden nach intramuskulärer Verabreichung von jeweils 40 mg Gentamycin in 12stündigem Abstand von 40 an Coli-Diarrhoe erkrankten Kälbern 85 % geheilt, wobei sich 50 % der Tiere nach der zweiten Injektion besserten und die anderen bis zur Genesung noch weitere 4-6 Gentamycin-Injektionen erhielten. Eine Coli-Diarrhoe wurde angenommen, da bei der bakteriellen Untersuchung der Organe von einem der sechs verendeten Kälber *Escherichia coli* festgestellt worden war. Das mögliche Vorliegen einer Mischinfektion wurde nicht ausgeschlossen (DINSE, 1974). Nach subkutaner Verabreichung von 20 mg Gentamycin pro kg Körpergewicht an Kälber konnte eine Stunde später mit 71,5 µg/ml der höchste Serumspiegel gemessen werden. Zwölf Stunden nach der Verabreichung wurden 3,0 µg/ml, vierundzwanzig Stunden danach noch 0,58 µg/ml Gentamycin im Serum gefunden.

Die nach intramuskulärer Gabe erzielten Serumkonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant von den Werten, die nach subkutaner Verabreichung der selben Dosis Gentamycin gemessen wurden (HJERPE et al., 1976).

CONZELMAN (1980) und HOUDSHELL et al. (1982) berichteten, daß Gentamycin über den Gastrointestinaltrakt nur minimal resorbiert wird und deshalb parenterale Verabreichung zu bevorzugen sei.

Ampicillin

Ampicillin gehört zur Gruppe der Penicilline, die bakterizid wirken, indem sie die Zellwandbiosynthese der Bakterien hemmen (BURROWS, 1980 b). Ampicillin ist ein Breitspektrumantibiotikum, das gegen eine große Anzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien wirkt, einschließlich der meisten Stämme von *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. und *Pasteurella* spp. (THOMPSON u. BLACK, 1978). Es kommt vor allem in der Behandlung der neonatalen Diarrhoe, der bakteriellen Lungenentzündung sowie von Septikämien bei Kälbern zur Anwendung (ZIV et al., 1977).

Ampicillin wird zum größten Teil unverändert mit dem Harn ausgeschieden, so daß die Masse des aufgenommenen Medikamentes über diesen Weg eliminiert wird (BLACK, 1976). Außer im Urin reichert sich Ampicillin auch in der Gallenflüssigkeit an (ACRED et al., 1966). Wie BURROWS (1980 b) angibt, beträgt die Ampicillin-Konzentration in der Lunge etwa 25 % und diejenige in den Knochen etwa 10 % der jeweiligen Wirkstoffkonzentration im Blutserum.

Bei pharmakokinetischen Untersuchungen an 60 bis 70 kg schweren Kälbern wies Ampicillin eine biologische Halbwertszeit von 1,1 Stunden auf (DÜRR et al., 1980).

Nach BAGGOT (1980) wird Ampicillin zu weniger als 50 % an Serumproteine gebunden; DÜRR et al., (1980) geben für Ampicillin

cillin eine Plasma-Proteinbindung von 39 % an.

Die MHK für Ampicillin beträgt für Salmonellen 0,5 bis >40 µg/ml, für *Escherichia coli* 5 bis >40 µg/ml und für *Pseudomonas aeruginosa* >40 µg/ml (HARIHARAN u. BARNUM, 1974). BURROWS (1980 b) gibt für Pasteurellen eine MHK von 2 µg/ml und für *Corynebacterium pyogenes* eine MHK von 0,5 µg/ml an.

HJERPE u. ROUTEN (1976) untersuchten die Serum-Ampicillin-Konzentrationen bei Kälbern nach intramuskulärer und subkutaner Injektion von 20 mg/kg Körpergewicht. Bei der subkutanen Applikation konnte nach zwölf Stunden eine Serum-Ampicillin-Konzentration von 0,87 µg/ml gemessen werden, was bedeutet, daß 96 % der von den Autoren getesteten Ampicillin-sensitiven *Pasteurella hämolytica*- und *Pasteurella multocida*-Stämme im Wachstum gehemmt werden konnten.

Ampicillin-Konzentrationen von 0,125 µg/ml wirkten auf alle von 20 in vitro untersuchten Stämme von *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft wachstumshemmend. Die minimale Hemmkonzentration in vitro liegt für 74 % von 63 untersuchten Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella hämolytica* boviner Herkunft unter 0,25 µg/ml (BUCHHOLZ, 1985).

Die Serum-Ampicillin-Konzentrationen nach subkutaner Applikation unterscheiden sich nicht signifikant von denen nach intramuskulärer Gabe. Subkutane Verabreichung von Ampicillin ergibt zwar langsam ansteigende Serumspiegel, jedoch bleiben diese dann länger erhalten als nach intramuskulärer Gabe. Dieser Unterschied resultiert wahrscheinlich aus einer verzögerten Resorption an der Injektionsstelle (BLACK, 1976).

Ampicillin wird nach oraler Verabreichung an ruminierende Rinder schlecht resorbiert (BURROWS, 1980 b). Die Verfügbarkeit von Ampicillin nach oraler Gabe beträgt bei Milchkälbern weniger als 10 %, wobei die Resorption durch Hungern erhöht wird (ZIV et al., 1977).

BROWN et al. (1984) stellten fest, daß beim Fohlen nach oraler Gabe von 20 mg Ampicillin pro kg Körpergewicht nach 24 Stunden kein Ampicillin mehr im Serum nachgewiesen werden konnte.

Nach THOMPSON u. BLACK (1978) konnten Ampicillin-Blutserumspiegel bei Kälbern nur nach oraler Gabe mit der Milchtränke gemessen werden. Sowohl die Verabreichung von Ampicillin in Tablettenform, über die Schlundsonde, als auch im Kälberstarter ergab keine meßbaren Ampicillin-Serumspiegel.

Nach LARKIN (1972) wurden nach oraler Verabreichung von Ampicillin über die Tränke Blutserumspiegel erreicht, die ausreichen, um die meisten grampositiven Mikroorganismen zu hemmen.

Erythromycin

Erythromycin gehört zur Gruppe der Makrolide. Es wurde 1952 aus Kulturen von *Streptomyces erythreus* isoliert (SCHUMACHER, 1962). Erythromycin hat einen pK von 8,8, eine hohe Lipidlöslichkeit und ist am wirkungsvollsten im leicht alkalischen Milieu. In der Gruppe der Makrolide ist Erythromycin am säurelabilsten (BURROWS, 1980 c).

Erythromycin wirkt bakteriostatisch indem es die Proteinsynthese der Bakterien hemmt (BURROWS, 1980 c).

Makrolide zeigen keine In-vitro-Aktivität gegen gramnegative Organismen (HARIHARAN u. BARNUM, 1974). Erythromycin ist jedoch aktiv gegen grampositive Erreger und entfaltet seine Wirkung vor allem bei Infektionen der Atemwege. Eine Beeinträchtigung der gramnegativen Intestinalflora nach oraler Verabreichung des Medikamentes ist nicht zu befürchten (GREVE, 1979).

Erythromycin weist eine geringe Toxizität auf. Bei hoher Überdosierung können jedoch gastrointestinale Störungen oder allergische Reaktionen auftreten (BURROWS, 1980 c).

Erythromycin diffundiert rasch und in großem Umfang in fast alle Gewebe (BURROWS, 1980 c). Es ist auch im Sputum nachweisbar (GREVE, 1979). 60 % der intravenös verabreichten Menge werden in der Leber metabolisiert, der Rest wird in aktiver Form über Galle (7 %) und Harn (20 %) eliminiert. Nach oraler

Gabe sinkt die über den Harn ausgeschiedene Menge auf 10 % ab, wobei dann die Elimination über die Galle entsprechend erhöht ist. Geringe Anteile werden über die Prostata, das Pankreas, die Dünndarmmukosa und die Milch abgegeben. Die Konzentration im Organgewebe kann fünf- bis zehnmal höher sein als die Serumkonzentration. Da in Lunge, Leber, Niere, Milz und Genitaltrakt hohe Wirkstoffgehalte gefunden werden, können die nach üblicher Dosierung vorgefundenen niedrigen Serumkonzentrationen ein falsches Bild der tatsächlichen Wirksamkeit des Medikamentes geben (BURROWS, 1980 c). Diese Gewebeakkumulation, die für die Makrolide charakteristisch ist, bedingt, daß auch bei Dosierungen, die zu suboptimalen Serumkonzentrationen führen, noch ein therapeutischer Effekt möglich ist. Infektionen des Respirationstraktes zum Beispiel sollen noch erfolgreich mit Serumkonzentrationen bekämpft werden können, die niedriger als die MHK der entsprechenden Keime sind (BURROWS, 1980 c).

In einer Untersuchung an zehn Stämmen von *Pasteurella multocida* wirkte Erythromycin in einer Konzentration von 0,3 bis 1,25 µg/ml hemmend auf das Wachstum (GORZYNSKI u. NETER, 1953). ENDRES (1983) fand, daß bei zwanzig untersuchten Stämmen von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* die MHK von Erythromycin für jeweils zwei Stämme bei 0,2 µg/ml beziehungsweise bei 0,4 µg/ml lag, für vier Stämme bei 0,8 µg/ml, für fünf Stämme bei 1,6 µg/ml und für sieben Stämme bei 3,2 µg/ml. Nach HJERPE u. ROUTEN (1976) beträgt die MHK von Erythromycin für die Mehrzahl der in den USA isolierten Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* 8 µg/ml.

Nach subkutaner Verabreichung von 30 mg Erythromycin pro kg Körpergewicht wird nach acht Stunden mit 1,5 µg/ml die höchste Serumkonzentration erreicht; 24 Stunden nach der Applikation werden noch 0,77 µg/ml Erythromycin im Serum gefunden.

Nach intramuskulärer Injektion werden die maximalen Serumkonzentrationen schneller erreicht, und sie sind signifikant höher als nach der subkutanen Applikation. Im Zeitraum zwischen 12 und 24 Stunden übersteigen jedoch die nach subkutaner Verabreichung erzielten Wirkstoffkonzentrationen diejenigen nach intramuskulärer Injektion (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

BURROWS (1980 c) weist darauf hin, daß bei intramuskulärer Verabreichung von Erythromycin Vorsicht geboten ist, da es beachtliche entzündliche Gewebereaktionen erzeugen kann.

Nach HJERPE (1983) kann Erythromycin bei oraler Verabreichung von therapeutischen Dosen an erwachsene Wiederkäuer die Pansenflora schädigen.

Chlortetracyclin

Chlortetracyclin (CTC) gehört neben Oxytetracyclin (OTC) zu den gebräuchlichsten Tetracyclinen in der Veterinärmedizin (KNIFTON, 1982). Es wurde 1948 als erstes Tetracyclin aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert (SCHUMACHER, 1962).

In wässriger Lösung ist CTC wenig stabil. Unter Einwirkung von Säuren und Laugen verändert es sich und verliert seine bakteriostatische Wirksamkeit (KNALL, 1971).

Tetracycline sind Breitspektrumantibiotika, die auf fast alle grampositiven und gramnegativen Bakterien bakteriostatisch wirken, ferner auf Aktinomyzeten, Leptospiren und Vibrionen. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese, und zwar vornehmlich bei proliferierenden Keimen (SCHUMACHER, 1962).

Chlortetracyclin wird zu einem hohen Prozentsatz, zu 50 % bis 80 %, an Serumproteine gebunden (BAGGOT, 1980).

CTC zeichnet sich bei systematischer Anwendung durch eine schnelle und gute Verteilung in den Körpergeweben aus. Der größte Teil wird unverändert über die Nieren eliminiert, ein Teil wird über Galle und Darm ausgeschieden (KNIFTON, 1982). SCHUMACHER (1962) berichtete dagegen, daß die Ausscheidung größtenteils durch die Galle erfolge und (in einer therapeutisch noch wirksamen Konzentration) auch über die Nieren. Nach BURROWS (1980 b) zeigt CTC nur eine mäßige Verteilung in den Körperorganen; jedoch beträgt die CTC-Konzentration in der Lunge und in den Knochen 50 % der jeweiligen Wirk-

stoffkonzentration im Blutserum. Nach oraler Verabreichung werden hohe Harnspiegel erreicht.

Die MHK von Tetracyclin lag für zehn Stämme von *Pasteurella multocida* zwischen 0,4 und 50 µg/ml und für vier Stämme von *Pasteurella haemolytica* zwischen 0,4 und 25 µg/ml (CHANG u. CARTER, 1976).

Nach BUCHHOLZ (1985) liegt die minimale Hemmstoffkonzentration von Chlortetracyclin für 43 % von 63 untersuchten Stämmen von *Pasteurella* spp. zwischen 0,5 und 2,0 µg/ml, für 35 % zwischen 4,0 und 16 µg/ml und für die restlichen 22 % bei 32 µg/ml. Gegenüber *Corynebacterium pyogenes* wurde für CTC eine MHK von 5 µg/ml, für *Escherichia coli* eine MHK von 6 µg/ml ermittelt (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

Wird CTC in einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös an Rinder verabreicht, so werden für zwölf Stunden Blutspiegel von 1,0 bis 4,4 µg/ml erreicht (SCHIPPER, 1965).

Nach intramuskulärer Applikation erzeugen alle Tetracycline schwere Gewebeschäden mit Nekrosen (IMMELMAN et al., 1978). Auch GEYER (1982) berichtet, daß nach intramuskulärer Injektion eines Tetracyclin-Präparates (Terramycin LA - Pfizer) bei Kälbern an den Injektionsorten deutliche Gewebenekrosen feststellbar waren.

Nach oraler Applikation an Milchkälber wird CTC gut und rasch resorbiert. Bereits 30 Minuten nach der Verabreichung kann CTC im Blut nachgewiesen werden. Resorptionsfördernde Wirkung haben Zitronensäure, Glukosamin, Terephtalsäure und ein Tetracyclin-

Phosphatkomplex. Calcium hemmt dagegen die Resorption, indem es ein Chlortetracyclin-Calciumchelat bildet. Der größte Teil von oral verabreichtem CTC wird bei Milchmastkälbern über die Faeces ausgeschieden. Über die Nieren werden etwa 10 bis 20 % der zugeführten Menge innerhalb der ersten 24 Stunden eliminiert (KNALL, 1971).

Nach einmaliger oraler Verabreichung von CTC an Kälber steigt die CTC-Serumkonzentration innerhalb von fünf bis acht Stunden an und fällt nach Überschreiten des Kulminationspunktes erst rasch und anschließend langsam wieder ab. Dabei ist die Höhe des CTC-Spiegels dosisabhängig, jedoch nicht der Dosis proportional (BRÜGGEMANN et al., 1972).

Die Resorption von CTC aus dem Verdauungstrakt beim erwachsenen Rind ist nach HJERPE u. ROUTEN, (1976) begrenzt. Bei oraler Verabreichung an Rinder ist eine Dosis von 80 mg pro kg Körpergewicht erforderlich, um eine Serumkonzentration von 1 bis 2 µg/ml zu erreichen. Schädigende Einflüsse auf die Pansenflora verbieten jedoch den oralen Einsatz systemisch wirksamer Dosen von Tetracyclinen zur Bekämpfung bakterieller Infektionen beim Rind.

Auch SCHUMACHER (1962) ist der Auffassung, daß Tetracycline beim erwachsenen Wiederkäuer niemals oral verabreicht werden sollten, da auch ein ungünstiger Einfluß auf die mikrobielle Vitaminsynthese auftreten kann.

BRÜGGEMANN et al. (1972) berichteten, daß nach der intraruminalen Verabreichung von CTC bei Kälbern dieses extrem langsam und unregelmäßig anflutete; die höchsten Serumkonzentrationen wurden erst 24 Stunden nach der Verabreichung erreicht.

Sulfadimethoxin

Sulfadimethoxin gehört zur Gruppe der Sulfonamide. Sulfonamide sind schwache Säuren, die ein gutes Diffusionsvermögen haben und sich im ganzen Körper gut verteilen (KNIFTON, 1982). Sulfadimethoxin hat einen pK von 6,0 (BAGGOT, 1970). Es weist beim Rind eine biologische Halbwertszeit von 9,6 Stunden auf und wird in 24 Stunden zu 43 % unverändert über den Urin ausgeschieden (BAGGOT, 1980).

Sulfadimethoxin hat eine sehr geringe Toxizität. Die LD₅₀ beträgt für die Maus 16 g/kg KGW, für die Ratte 20 g/kg KGW und für den Hund 3,2 g/kg KGW, jeweils nach einmaliger oraler Gabe. Wurde eine tägliche orale Dosis von 400 mg/kg KGW einen Monat lang an Hunde verabreicht, so war als Nebenwirkung nur gelegentliches Erbrechen zu beobachten (BADER, 1964).

Bei rascher intravenöser Injektion bei Rindern können Schwächeanfälle, Ataxie und Zusammenbrechen auftreten. Bei Sulfonamidverabreichung über längere Zeit kann Agranulozytose beobachtet werden. Wegen der Gefahr der Sulfonamidkristallbildung in den Nieren sollte bei behandelten Tieren für eine ausreichende Wasserzufuhr gesorgt werden. In der Praxis sind jedoch toxische Erscheinungen nach Sulfonamidgabe beim Rind ein sehr seltenes Ereignis (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

Sulfadimethoxin wird zu 80 bis 85 % an Plasmaproteine gebunden (HJERPE, 1983) und gehört deshalb zu den Sulfonamiden mit Langzeitwirkung (RIGHTER et al., 1979).

Sulfonamide wirken bakteriostatisch, indem sie selektiv hemmend in den Folatstoffwechsel der Bakterien eingreifen, wobei sie als Strukturanaloga zur Para-Aminobenzoesäure eine kompetitive Inhibition der Dihydropteroat-Synthetase bewirken (MIETH u. TSCHÄPE, 1982).

Sulfonamide haben eine breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Kokzidien (PILLOUD, 1982).

Wie HJERPE u. ROUTEN (USA) 1976 berichteten, zeigten sich bei Rindern mit klinischen Anzeichen einer respiratorischen Erkrankung 78 % von insgesamt 73 aus Nasensekretproben isolierten Stämmen von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella hämolytica* sensibel gegen Sulfonamide. *Corynebacterium pyogenes* erwies sich dagegen als resistent.

Nach BUCHHOLZ (1985) erwiesen sich Sulfonamide bei MHK-Bestimmungen wenig wirksam gegen *Pasteurella* spp..

Corynebacterium pyogenes zeigt sich als immer resistent gegenüber Sulfonamiden (ENDRES, 1983; BUCHHOLZ, 1985).

Als minimaler therapeutisch wirksamer Blutspiegel wurden für Haustiere 50 µg Sulfonamid pro ml unterstellt (DEBACKERE, 1971), wobei für Sulfadimethoxin eine höhere Konzentration angestrebt wird, da das Verhältnis von aktivem Sulfadimethoxin zu protein-gebundenem Sulfadimethoxin sehr niedrig ist (HJERPE u. ROUTEN, 1976).

Andere Autoren (REHM u. RIEDER, 1965; BADER, 1964) berichten jedoch, daß im Falle von Sulfadimethoxin schon 2 bis 3 mg/dl direkt reagierendes Sulfonamid im Vollblut für eine erfolgreiche Therapie bei Rindern mit Atemwegsinfektionen, Magen-Darm-

Infektionen oder fieberhaften Allgemeininfektionen ausreichend sein sollen.

Sulfonamide kombiniert mit Trimethoprim ergeben eine Wirkungssteigerung in vitro und in vivo (BARNET u. BUSHBY, 1970).

Nach der intravenösen Applikation von 50 mg/kg KGW bei Rindern soll 23 Stunden lang eine therapeutisch wirksame Konzentration im Plasma vorhanden sein (REHM u. WEBER, 1966).

Nach BOXENBAUM et al. (1977) kann mit einer initialen intravenösen Verabreichung von 55 mg/kg KGW und der nachfolgenden täglichen oralen Gabe von 27,5 mg/kg KGW bei Rindern eine effektive Blutkonzentration in Höhe von 50 µg/ml erhalten werden.

Nach oraler Verabreichung werden Sulfonamide beim Wiederkäuer erst vom Darm aus resorbiert, da diese Substanzen die Pansen-schleimhaut offensichtlich nicht oder nur in sehr geringer Menge passieren können. Das Zustandekommen eines therapeutisch wirksamen Sulfonamidblutspiegels setzt also eine hinreichende Pansenmotorik und eine ausreichende Flüssigkeitsmenge in den Vormägen voraus, damit der Übertritt in den Darm schnell von-statten geht (DIRKSEN u. STÖBER, 1982). Nach oraler Verabreichung von 331 bis 443 mg Sulfamethazin pro kg Körpergewicht an erwachsene Rinder konnte drei bis sechs Tage lang ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel erzeugt werden, ohne daß klinische An-zeichen einer Sulfonamidunverträglichkeit oder -vergiftung be-obachtet wurden (BERNER u. GRÄNZER, 1981). Durch diese Behandlung kam es zu keiner Beeinträchtigung der Vormagenfunktion (BERNER, 1981). Durch experimentell induziertes Fieber wurde die Resorp-tion von Sulfadimethoxin bei Ziegenlämmern (bei oraler Verab-

feichung von 100 mg/kg Körpergewicht) nicht beeinflusst (VAN GOGH u. VAN MIERT, 1977). Nach einer einmaligen Verabreichung von 100 mg Sulfadimethoxin pro kg Körpergewicht an Rinder wurde nach zwölf Stunden die höchste Plasmakonzentration mit 100 µg/ml erreicht. Nach 24 Stunden waren noch 94 µg/ml, nach 36 Stunden noch 55 µg/ml Sulfadimethoxin im Plasma vorhanden (SILVESTRI et al., 1967).

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

MATERIAL UND METHODIK

Untersuchte Tiere

Für die Versuche dienten acht klinisch gesunde Kälber der Rasse "Deutsches Fleckvieh" im Alter von sechs bis acht Wochen.

Das Körpergewicht betrug zum Zeitpunkt der Versuche zwischen 100 und 128 kg (Tabellen 1 bis 6).

Die Kälber wurden zweimal täglich mit jeweils sechs Liter Austauschmilch (180 g Pulver pro Liter) und geringen Mengen Heu gefüttert. Die Tränkezeiten waren etwa um 6.30 Uhr und 16.30 Uhr. Zur Zeit der Untersuchung befanden sich die Tiere bereits ca. zwei Wochen in der Milchmast.

Benutzte Medikamente

Folgende Präparate wurden in den Untersuchungen verwendet:

1. Frieso-Gent (Impfstoffwerk Friesoythe GmbH ab 1.11.1985
Coopers Tierarzneimittel GmbH),
1 ml Lösung enthält 40 mg Gentamycin.

2. Ampicillin-Suspension 10 % (Albrecht),
1 ml Suspension enthält 100 mg Ampicillin-Trihydrat.
3. Erythrocin vet. 200 (Ceva),
1 ml Lösung enthält 200 mg Erythromycin.
4. Erythrocin W (Ceva),
1 g Pulver enthält 50 mg Erythromycin.
5. CS 82 (Chevita),
1 g Pulver enthält 42 mg Chlortetracyclinhydrochlorid.
6. Trafigal 10 % (Hoechst),
1 g Pulver enthält 83,4 mg Sulfadimethoxin.

Versuchsanstellung

Gentamycin-Gruppe: Es wurden drei Gruppen zu je zwei Tieren gebildet: Gruppe 1 erhielt jeweils 3 mg Gentamycin / kg KGW,
Gruppe 2 erhielt jeweils 5 mg Gentamycin / kg KGW,
Gruppe 3 erhielt jeweils 7 mg Gentamycin / kg KGW.

Die Tiere erhielten das Mittel zweimal im Abstand von 24 Stunden subkutan am Triel verabreicht, und zwar jeweils unmittelbar nach dem morgendlichen Tränken. In folgenden Zeitabständen wurden aus der Vena jugularis Blutproben zur Ermittlung der Wirkstoffspiegel im Serum entnommen: 1, 2, 4, 8, 12, 18 und 24 Stunden nach der ersten Applikation sowie 12, 24 und 36 Stunden nach der zweiten Verabreichung.

Ampicillin-Gruppe: Es wurden zwei Gruppen zu je drei Tieren gebildet: Gruppe 1 erhielt jeweils 10 mg Ampicillin / kg KGW, Gruppe 2 erhielt jeweils 20 mg Ampicillin / kg KGW. Das Mittel wurde zweimal im Abstand von 24 Stunden subkutan verabreicht, und zwar jeweils unmittelbar nach dem morgendlichen Tränken. In folgenden Zeitabständen wurden aus der Vena jugularis Blutproben zur Ermittlung der Wirkstoffspiegel im Serum entnommen: 1, 2, 4, 8, 12, 18 und 24 Stunden nach der ersten Applikation sowie 4, 12 und 24 Stunden nach der zweiten Verabreichung.

Erythromycin-Gruppe: 1. Bestimmung des Erythromycin-Blutspiegels nach subkutaner Verabreichung an zwei Gruppen zu je drei Tieren: Gruppe 1 erhielt jeweils 4 mg Erythromycin / kg KGW, Gruppe 2 erhielt jeweils 8 mg Erythromycin / kg KGW. Die Tiere erhielten das Mittel viermal im Abstand von 12 Stunden subkutan am Triel verabreicht. In folgenden Zeitabständen wurden aus der Vena jugularis Blutproben zur Ermittlung der Wirkstoffspiegel im Serum entnommen: 1, 2, 4, 8 und 12 Stunden nach der ersten Applikation, 6 und 12 Stunden nach der zweiten, 12 Stunden nach der dritten sowie 12, 24 und 36 Stunden nach der vierten Verabreichung.

2. Bestimmung des Erythromycin-Blutspiegels nach oraler Verabreichung an drei Gruppen zu je zwei Tieren.

Gruppe 1 erhielt jeweils 10 mg Erythromycin / kg KGW,

Gruppe 2 erhielt jeweils 15 mg Erythromycin / kg KGW,

Gruppe 3 erhielt jeweils 20 mg Erythromycin / kg KGW.

Die Tiere erhielten das Mittel sechsmal, wobei 10, 23, 34, 47

und 58 Stunden nach der ersten Applikation die weiteren Verabreichungen vorgenommen wurden. Die ersten zwei Gaben erfolgten mit der Milchtränke, die übrigen mit der Schlundsonde, da die Tiere die weitere Aufnahme über die Tränke verweigerten. In folgenden Zeitabständen wurden aus der Vena jugularis Blutproben zur Ermittlung der Wirkstoffspiegel im Serum entnommen: 2, 4 und 8 Stunden nach der ersten Verabreichung, 2 und 8 Stunden nach der zweiten, 1 Stunde nach der dritten, 2 Stunden nach der vierten, 1 Stunde nach der fünften sowie 2 und 14 Stunden nach der sechsten Applikation.

Chlortetracyclin-Gruppe: Es wurden zwei Gruppen zu je drei Tieren gebildet:

Gruppe 1 erhielt jeweils 16,8 mg Chlortetracyclin / kg KGW, Gruppe 2 erhielt jeweils 33,6 mg Chlortetracyclin / kg KGW, und zwar dreimal im Abstand von 24 Stunden mit der morgendlichen Tränke. In folgenden Zeitabständen wurden aus der Vena jugularis Blutproben zur Ermittlung der Wirkstoffspiegel im Serum entnommen: 1, 2, 4, 8, 12, 18 und 24 Stunden nach der ersten Verabreichung, 12 und 24 Stunden nach der zweiten sowie 12, 24 und 36 Stunden nach der dritten Applikation.

Sulfadimethoxin-Gruppe: Es wurden drei Gruppen zu je zwei Tieren gebildet:

Gruppe 1 erhielt jeweils 16,7 mg Sulfadimethoxin / kg KGW, Gruppe 2 erhielt jeweils 25,0 mg Sulfadimethoxin / kg KGW, Gruppe 3 erhielt jeweils 33,4 mg Sulfadimethoxin / kg KGW.

Die Tiere erhielten das Mittel dreimal im Abstand von 24 Stunden mit der morgendlichen Tränke. In den folgenden Zeitabschnitten wurden aus der Vena jugularis Blutproben zur Ermittlung der Wirkstoffspiegel im Serum entnommen: 1, 2, 4, 8, 12, 18 und 24 Stunden nach der ersten Verabreichung, 12 und 24 Stunden nach der zweiten sowie 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der dritten Applikation.

Bestimmungsmethoden

Für die Blutentnahme zur Serumgewinnung wurden unbeschichtete 10 ml Zentrifugenröhrchen aus Glas, zur Plasmagewinnung für den Sulfadimethoxinnachweis wurden heparinisierte Kunststoffröhrchen verwendet.

Die Blutproben wurden entweder unmittelbar nach der Entnahme oder nach kurzem Aufbewahren im Kühlschrank zur Serum- beziehungsweise Plasmagewinnung zentrifugiert. Sie wurden entweder sofort oder nach Tiefgefrieren (unter -18°C) für maximal drei Tage untersucht.

Die quantitative Bestimmung von Gentamycin, Ampicillin, Erythromycin und Chlortetracyclin erfolgte (mit geringfügigen Änderungen) nach der Methode von KRAMER et al. (1969).

Als Agardiffusionsverfahren wurde anstelle des Zylindertests der Lochtest verwendet. Der Testagar wurde nicht in Petrischalen, sondern auf Glasplatten mit Plexiglasrahmen ausgegossen. Dazu wurden 19x19 cm große Plexiglasrahmen auf 22x22

cm große Glasplatten gelegt und die Platten unter Wasserwaagenkontrolle in plane Position gebracht. Die Schichtdicke des Agars betrug 2,2 mm, der Lochdurchmesser 13 mm. Pro Platte wurden 25 Löcher ausgestanzt, das Pipettiervolumen betrug jeweils 0,2 ml.

Für die Serumuntersuchung wurde bei jeder Platte als Bezugssystem eine Standardreihe in vorgegebenen Konzentrationsstufen von dem jeweiligen Antibiotikum im Blutserum von Kontrollkälbern mitgeführt.

Die Hemmhofgrößen wurden mit einem Zonenablesegerät (auto-data) gemessen, das die Hemmhöfe vergrößert projiziert und die Meßdaten ausdruckt.

Zwischen Hemmhofdurchmesser und Konzentration des Antibiotikums besteht eine logarithmische Beziehung. Bei halblogarithmischer graphischer Darstellung wird die Standardkurve zur Geraden. Die Ermittlung der Antibiotikum-Gehalte erfolgte durch Zuordnung der Hemmhofgrößen der zu testenden Proben zu der aus den Meßpunkten des Standards ermittelten Regressionsgeraden. Die Zuordnung der Hemmhofgrößen der getesteten Proben zu den entsprechenden Antibiotikum-Konzentrationen geschah mit Hilfe eines Rechengerätes (Texas Instr., TI 59).

Testagar, Testkeim, Bebrütungstemperatur und -dauer, Standardreagens und Erfassungsgrenze, die in der oben beschriebenen Bestimmungsmethode für Gentamycin, Ampicillin, Erythromycin und Chlortetracyclin jeweils zur Anwendung gelangten, sind der Übersicht I zu entnehmen.

Übersicht I: Testagar, Testkeim, Bebrütungsdauer und -temperatur, Standardreagens und Erfassungsgrenze für die Bestimmung von Gentamycin, Erythromycin, Ampicillin und Chlortetracyclin.

	Gentamycin	Erythromycin	Ampicillin	Chlortetracyclin
Testagar	Antibiotic Medium (DIFCO)	Antibiotic Medium (DIFCO)	Testagar n. KUNDRAT (Merck)	Marten Agar
Testkeim	Staph. epidermis ATCC12228	Sarcina lutea ATCC9341	B. stearo-thermophilus ATCC11499	B. cereus ATCC11778
Bebrütungsdauer	16-18 h	16-18 h	5 h	16-18 h
Bebrütungstemp.	30 °C	30 °C	62-65 °C	30 °C
Standardreagens	Gentamycin-sulfat Lot 70F-02921	Erythromycin-thiocyanat Lot 28-327-CD	Ampicillin-trihydrat Batch NO.P102	Chlortetracyclin-HCl Batch No.2115M131
Verdünnungsreihe	2-0.015	0.8-0.015	0.5-0.004	0.48-0.015
Wertigkeit	610 µg/mg	800 µg/mg	865 µg/mg	922 µg/mg
Erfassungsgrenze	0.06 µg/ml	0.03 µg/ml	0.008 µg/ml	0.03 µg/ml

Der Sulfadimethoxin-Nachweis erfolgte photometrisch nach der Methode von BRATTON-MARSHALL (1939). Die Nachweisgrenze für Sulfadimethoxin liegt bei dieser Methode bei 0,1 µg/ml Plasma.

ERGEBNISSE

Gentamycin-Kontentrationen im Blutserum nach subkutaner Verabreichung von Frieso-Gent^R an sechs Mastkälber

Die Resultate sind in Tabelle 1 aufgelistet sowie in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Daraus geht hervor, daß in allen drei Gruppen bereits eine Stunde nach der ersten Applikation die höchsten Blutspiegel gemessen wurden. Danach sanken die Werte in allen Gruppen bis 24 Stunden nach der Injektion kontinuierlich ab.

Nach der zweiten Verabreichung wurden keine Messungen in kurzen Intervallen vorgenommen. Es ist jedoch beachtenswert, daß die zwölf sowie 24 Stunden später ermittelten Serumspiegel weitgehend denen entsprechen, die zwölf beziehungsweise 24 Stunden nach der ersten Applikation gemessen wurden.

Vergleicht man die in den drei Gruppen gewonnenen Ergebnisse miteinander, so zeigt sich, daß im gesamten Verlauf die Tiere der Gruppe 1, welche die niedrigste Dosis erhielten, auch die niedrigsten Serumwerte aufwiesen und in Gruppe 3 - höchste Dosierung - die höchsten Serumwerte gemessen wurden.

Alle Serumuntersuchungen bei den zwei Tieren, die als Kontrollgruppe dienten, verliefen negativ.

Tabelle 1: Gentamycin-Konzentrationen im Blutserum ($\mu\text{g/ml}$) nach subkutaner Verabreichung von Frieso-Gent^R an sechs Mastkälber.

	Std.p.appl.	1	2	4	8	12	18	24	36	48	60
Gruppe 1:	$\bar{x}$	5,95	4,00	2,60	0,70	0,35	0,20	--	0,35	--	--
	Kalb-Nr.1	6,90	4,00	2,80	0,40	0,30	0,20	--	0,30	--	--
	Kalb-Nr.2	5,00	4,00	2,40	1,00	0,40	0,20	0,08	0,40	0,09	--
Gruppe 2:	$\bar{x}$	9,00	4,73	3,45	0,95	0,50	0,30	0,10	0,60	0,09	--
	Kalb-Nr.3	8,20	3,70	3,70	1,00	0,40	0,30	0,10	0,60	0,08	--
	Kalb-Nr.4	9,80	5,75	3,20	0,90	0,60	0,30	0,10	0,60	0,10	--
Gruppe 3:	$\bar{x}$	11,03	8,45	4,40	2,45	0,70	0,48	0,18	1,15	0,20	--
	Kalb-Nr.5	12,95	8,30	4,30	2,70	0,70	0,40	0,10	1,20	0,20	--
	Kalb-Nr.6	9,10	8,60	4,50	2,20	0,70	0,55	0,25	1,10	0,20	0,08
Dosierung Gentamycin:											
Körpergewichte:											
Gruppe 1: 3 mg/kg KGW											
Gruppe 2: 5 mg/kg KGW											
Gruppe 3: 7 mg/kg KGW											
Kalb-Nr.1: 106 kg											
Kalb-Nr.2: 112 kg											
Kalb-Nr.3: 110 kg											
Kalb-Nr.4: 110 kg											
Kalb-Nr.5: 109 kg											
Kalb-Nr.6: 105 kg											

▲ zweite Applikation unmittelbar nach der Probennahme

Abb. 1: Gentamycin - Konzentrationen im Blutserum nach subkutaner Verabreichung von Frieso-Gent^R an sechs Mastkälber (Durchschnittswerte).



Ampicillin-Konzentrationen im Blutserum nach subkutaner
Verabreichung von Ampicillin-Suspension 10 %^R an sechs
Mastkälber

Die Resultate sind in Tabelle 2 aufgelistet sowie in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Bereits eine Stunde nach der ersten Applikation wurden in beiden Gruppen die höchsten Blutspiegel gemessen.

In Gruppe 1 konnte acht Stunden nach der ersten Applikation jedoch kein Ampicillin mehr im Serum nachgewiesen werden; in Gruppe 2 wurde ab der 18. Stunde nach der ersten Applikation die Nachweisgrenze unterschritten.

Vier Stunden nach der zweiten Applikation war der Ampicillin-Serumspiegel in Gruppe 1 ungefähr ebenso hoch wie vier Stunden nach der ersten Applikation. In Gruppe 2 lag der Wert vier Stunden nach der zweiten Applikation erheblich niedriger als der entsprechende Wert nach der ersten Applikation.

Auffallend ist, daß innerhalb der zwei Gruppen zwischen den Serumkonzentrationen der einzelnen Tiere große Unterschiede zu verzeichnen waren.

Bei den beiden Tieren, die als Kontrollgruppe dienten, konnte in keiner der untersuchten Serumgruppen Ampicillin nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Ampicillin-Konzentrationen im Blutserum ($\mu\text{g/ml}$) nach subkutaner Verabreichung von Ampicillin-Suspension 10 % ^R an sechs Mastkälber.

Std.p.appl.	1	2	4	8	12	18	24	28	36	48
Gruppe 1:										
$\bar{x}$	0,54	0,31	0,07	--	--	--	--	0,06	--	--
Kalb-Nr.1	1,17	0,72	0,08	0,02	--	--	--	0,10	--	--
Kalb-Nr.2	0,37	0,15	0,06	--	--	--	--	0,03	--	--
Kalb-Nr.3	0,08	0,05	0,06	--	--	--	--	0,04	--	--
Gruppe 2:										
$\bar{x}$	2,33	2,03	0,64	0,03	0,02	--	--	0,16	0,03	--
Kalb-Nr.4	0,29	0,25	0,07	0,03	0,02	--	--	0,09	0,06	--
Kalb-Nr.5	3,55	3,15	0,60	0,02	--	--	--	0,07	0,01	--
Kalb-Nr.6	3,14	2,69	1,24	0,03	0,01	--	--	0,32	0,02	--

Dosierung Ampicillin:

Gruppe 1: 10 mg/kg KGW

Gruppe 2: 20 mg/kg KGW

Körpergewichte: Kalb-Nr.1: 108 kg
 Kalb-Nr.2: 112 kg
 Kalb-Nr.3: 109 kg
 Kalb-Nr.4: 107 kg
 Kalb-Nr.5: 115 kg
 Kalb-Nr.6: 114 kg

▲ zweite Applikation unmittelbar nach der Probennahme

Abb. 2: Ampicillin - Konzentrationen im Blutserum nach subkutaner Verabreichung von Ampicillin - Suspension 10 %^R an sechs Mastkälber (Durchschnittswerte).



Erythromycin-Konzentrationen im Blutserum nach subkutaner
Verabreichung von Erythrocin vet 200^R an sechs Mastkälber

Die Resultate sind in Tabelle 3 aufgelistet sowie in Abbildung 3 graphisch dargestellt. Zwei Stunden bzw. vier Stunden nach der ersten Medikation konnte in beiden Gruppen ein erster Gipfel festgestellt werden.

Sechs Stunden nach der zweiten Verabreichung wurden mit 0,76 µg/ml Serum (Gruppe 1) bzw. mit 0,87 µg/ml Serum (Gruppe 2) die höchsten Erythromycin-Konzentrationen im Verlauf des Experiments gemessen.

In Gruppe 1 waren die Zwölf-Stunden-Werte nach den einzelnen Applikationen verschieden hoch. Betrachtet man die Zwölf-Stunden-Werte in der Gruppe 2, so ist von Injektion zu Injektion eine steigende Tendenz festzustellen.

Vergleicht man die Resultate in den beiden Gruppen miteinander, so zeigt sich, daß ein, zwei und vier Stunden nach der ersten Applikation die Serumwerte in Gruppe 1 höher lagen als diejenigen in Gruppe 2. Danach kehrte sich das Bild um, d.h. in allen folgenden Proben waren die Werte in Gruppe 2, die mit der höheren Dosierung behandelt worden war, höher als die entsprechenden Werte in Gruppe 1.

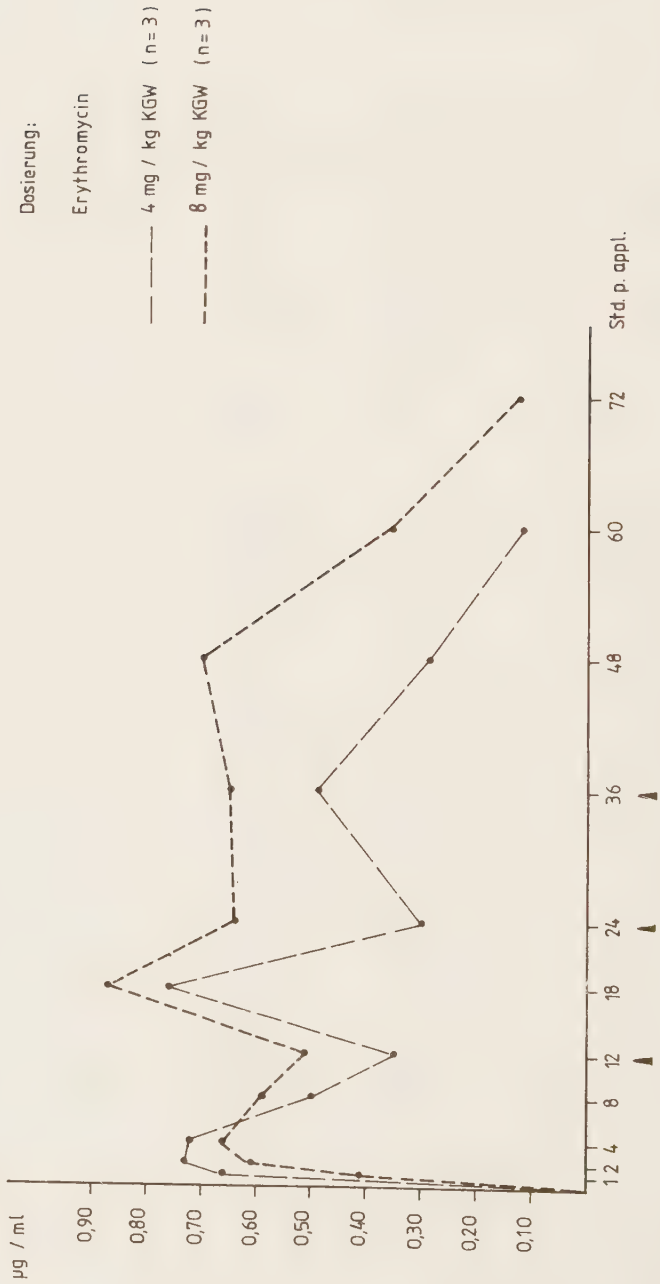
Bei den beiden Tieren, die als Kontrollgruppe dienten, konnte in keiner Serumprobe Erythromycin nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Erythromycin-Konzentrationen im Blutserum ($\mu\text{g/ml}$) nach subkutaner Verabreichung von Erythrocin vet. 200 R an sechs Mastkälber.

		1	2	4	8	12	18	24	36	48	60	72
Std.p.appl.						▲		▲	▲			
Gruppe 1:	$\bar{x}$	0,66	0,73	0,72	0,50	0,35	0,76	0,30	0,49	0,29	0,12	--
	Kalb-Nr.1	0,78	0,84	0,71	0,55	0,31	0,71	0,20	0,44	0,30	0,08	--
	Kalb-Nr.2	0,52	0,66	0,73	0,51	0,37	0,57	0,34	0,60	0,42	0,16	0,04
	Kalb-Nr.3	0,69	0,69	0,71	0,45	0,38	1,00	0,37	0,44	0,15	0,12	--
Gruppe 2	$\bar{x}$	0,41	0,61	0,66	0,59	0,51	0,87	0,64	0,65	0,70	0,36	0,13
	Kalb-Nr.4	0,27	0,38	0,46	0,40	0,42	0,70	0,47	0,710,63	0,43	0,13	
	Kalb-Nr.5	0,56	0,86	0,82	0,86	0,60	0,90	0,63	0,60	0,94	0,22	0,06
	Kalb-Nr.6	0,39	0,60	0,71	0,52	0,52	1,02	0,83	0,64	0,53	0,44	0,20
Dosierung Erythromycin:		Körpergewichte: Kalb-Nr.1: 112 kg										
Gruppe 1: 4 mg/kg KGW		Kalb-Nr.2: 120 kg										
Gruppe 2: 8 mg/kg KGW		Kalb-Nr.3: 114 kg										
		Kalb-Nr.4: 123 kg										
		Kalb-Nr.5: 126 kg										
		Kalb-Nr.6: 128 kg										

▲ weitere Applikation unmittelbar nach der Probennahme

Abb. 3: Erythromycin - Konzentrationen im Blutserum nach subkutaner Verabreichung von Erythrocin vet 200^R an sechs Mastkälber (Durchschnittswerte).



Erythromycin-Konzentrationen im Blutserum nach oraler
Verabreichung von Erythrocin-W^R an sechs Mastkälber

Die Resultate sind in Tabelle 4 aufgelistet sowie in Abbildung 4 graphisch dargestellt. In allen drei Gruppen wurde zwei Stunden nach der ersten Verabreichung ein erster Gipfel erreicht.

Zwei Stunden nach der zweiten Applikation waren die Serumspiegel etwa so hoch angestiegen wie zwei Stunden nach der ersten Verabreichung, außer bei einem Tier aus der Gruppe 1, bei dem zu diesem Zeitpunkt kein Erythromycin im Serum nachgewiesen werden konnte. Das andere Tier aus der Gruppe 1 wies jedoch zwei Stunden nach der zweiten Verabreichung einen Serumblutspiegel von 0,5 µg/ml auf.

Acht Stunden nach der zweiten Behandlung waren die Werte in allen Gruppen vergleichsweise etwas höher als acht Stunden nach der ersten Behandlung.

Eine Stunde nach der dritten Verabreichung wurde in Gruppe 1 der höchste Wert im Verlauf der Messung erreicht. In den beiden anderen Gruppen lagen die Konzentrationen niedriger als nach den vorhergehenden Applikationen.

Zwei Stunden nach der vierten Behandlung konnte in Gruppe 1 kein Erythromycin im Serum nachgewiesen werden; in Gruppe 2 wurden nur bei einem Tier noch 0,03 µg/ml Serum gefunden; in Gruppe 3 ist der Gehalt mit 0,25 µg/ml Serum wesentlich niedriger als zu den entsprechenden Zeiten nach der ersten und zweiten Verabreichung.

Eine Stunde nach der fünften und sechsten Verabreichung über

die Schlundsonde konnte in Gruppe 1 und 2 kein Erythromycin mehr nachgewiesen werden; in Gruppe 3 wurden nach der sechsten Behandlung lediglich noch Werte gefunden, die an der Erfassungsgrenze von 0,03 µg/ml lagen. Daraus läßt sich schließen, daß Erythromycin, welches via Schlundsonde in den Pansen gelangt, nicht oder nur in ganz geringem Umfang resorbiert wird. Vergleicht man die in den drei Gruppen gewonnenen Durchschnittswerte miteinander so zeigt sich nach der ersten Applikation ein einheitliches Bild: in Gruppe 1 werden die niedrigsten Werte gemessen; in Gruppe 2 liegen die Gehalte insgesamt vergleichsweise höher und die Gruppe 3 zeigt die höchsten Serumkonzentrationen. Bemerkenswert ist jedoch, daß die Tiere innerhalb der einzelnen Gruppen sehr unterschiedliche Serumkonzentrationen aufweisen, woraus ersichtlich ist, daß die Resorptionsrate von Erythromycin individuell sehr verschieden ist.

Bei den zwei Tieren, die als Kontrollgruppe dienten, konnte im gesamten Verlauf kein Erythromycin im Serum nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Erythromycin-Konzentrationen im Blutserum ($\mu\text{g/ml}$) nach oraler Verabreichung von Erythrocin- w^{R} an sechs Mastkälber.

	Std.p.appl.	2	4	8	12	18	24	36	48	60	72
					$\Delta\Delta$		Δ	$\Delta\Delta$	Δ	$\Delta\Delta$	
Gruppe 1:	$\bar{x}$	0,29	0,20	0,05	--	0,07	0,53	--	--	--	--
	Kalb-Nr.1	0,07	0,10	0,03	--	0,05	1,00	--	--	--	--
	Kalb-Nr.2	0,50	0,30	0,06	0,50	0,09	0,05	--	--	--	--
Gruppe 2:	$\bar{x}$	0,50	0,40	0,15	0,45	0,25	0,08	--	--	--	--
	Kalb-Nr.3	0,70	0,40	0,10	0,50	0,30	0,10	0,03	--	--	--
	Kalb-Nr.4	0,05	0,40	0,20	0,40	0,20	0,06	--	--	--	--
Gruppe 3:	$\bar{x}$	0,80	0,45	0,25	0,75	0,35	0,15	0,25	--	--	--
	Kalb-Nr.5	0,70	0,40	0,20	1,00	0,20	0,10	0,40	--	--	0,04
	Kalb-Nr.6	0,90	0,50	0,30	0,50	0,50	0,20	0,10	--	0,03	--
Dosierung Erythromycin:											Körpergewichte:
											Kalb-Nr.1: 119 kg
											Kalb-Nr.2: 128 kg
											Kalb-Nr.3: 126 kg
											Kalb-Nr.4: 126 kg
											Kalb-Nr.5: 123 kg
											Kalb-Nr.6: 114 kg

Δ weitere Verabreichung 1 Std. vor Probenahme
 $\Delta\Delta$ weitere Verabreichung 2 Std. vor Probenahme

Abb. 4: Erythromycin - Konzentrationen im Blutserum nach oraler Verabreichung von Erythrocin-W^R an sechs Mastkälber (Durchschnittswerte).



Chlortetracyclin-Konzentrationen im Blutserum nach oraler
Verabreichung von CS 82^R an sechs Mastkälber

Die Resultate sind in Tabelle 5 aufgelistet sowie in Abbildung 5 graphisch dargestellt. Acht Stunden nach der ersten Behandlung wurde in beiden Gruppen mit 2,76 µg/ml Serum (Gruppe 1) bzw. mit 2,78 µg/ml Serum (Gruppe 2) ein erster Gipfel erreicht, wobei dies für Gruppe 1 der höchste Wert im gesamten Verlauf war.

Betrachtet man die Zwölf-Stunden-Werte nach den einzelnen Medikationen, so ist in Gruppe 1 eine absteigende Tendenz erkennbar. In Gruppe 2 wurde zwölf Stunden nach der zweiten Verabreichung mit 3,06 µg/ml der höchste durchschnittliche Serumwert im gesamten Verlauf gemessen; der Durchschnittswert zwölf Stunden nach der dritten Applikation lag mit 2,65 µg/ml ebenfalls höher als derjenige nach der ersten Verabreichung. 24 Stunden nach der zweiten und dritten Medikation lagen die Werte in beiden Gruppen niedriger als nach der ersten Verabreichung.

Beim Vergleich der in den beiden Gruppen gewonnenen Resultate ist festzustellen, daß die Tiere der Gruppe 2, welche die höhere Dosis erhielten, (33,6 mg/kg) im gesamten Verlauf auch höhere Wirkstoffkonzentrationen im Serum aufwiesen als die der Gruppe 1, die mit 16,8 mg/kg KGW behandelt worden waren.

In allen untersuchten Proben der beiden Kontrolltiere ließ sich kein Chlortetracyclin ermitteln.

Tabelle 5: Chlortetracyclin-Konzentrationen im Blutserum ($\mu\text{g/ml}$) nach oraler Verabreichung von CS 82^R an sechs Mastkälber.

	1	2	4	8	12	18	24	36	48	60	72	84
Std.p.appl.							▲		▲			
Gruppe 1:												
$\bar{x}$	0,84	1,02	2,45	2,76	2,08	0,79	0,66	1,84	0,34	1,73	0,36	0,12
Kalb-Nr.1	0,85	0,82	1,93	1,80	2,00	0,74	0,52	0,85	0,36	0,85	0,32	0,10
Kalb-Nr.2	0,78	0,68	2,93	3,78	2,54	0,76	0,62	2,78	0,37	2,00	0,34	0,11
Kalb-Nr.3	0,88	1,56	2,48	2,71	1,70	0,88	0,85	1,90	0,30	2,35	0,42	0,15
Gruppe 2:												
$\bar{x}$	1,31	1,20	2,61	2,78	2,17	1,24	1,56	3,06	0,62	2,65	0,48	0,29
Kalb-Nr.4	0,84	0,81	1,99	0,82	1,62	2,14	1,99	3,08	0,68	2,68	0,46	0,18
Kalb-Nr.5	1,54	1,83	2,61	4,92	2,95	0,83	1,83	3,71	0,57	2,47	0,46	0,26
Kalb-Nr.6	1,55	0,96	3,23	2,56	1,95	0,75	0,86	2,38	0,61	2,79	0,53	0,43

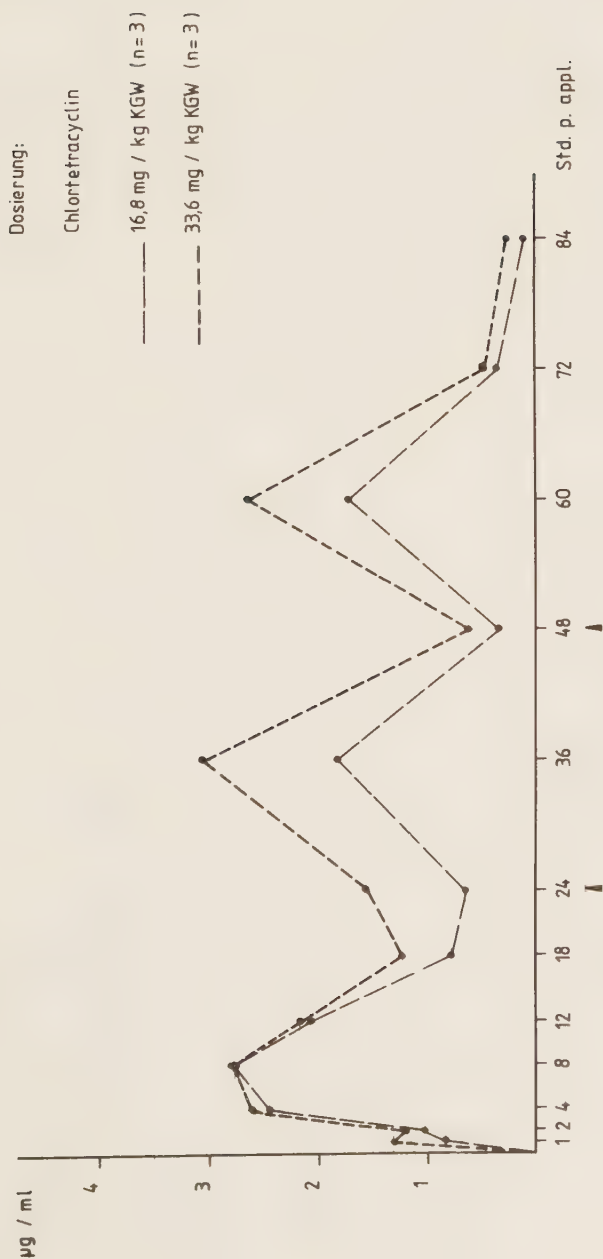
- 50 -

Dosierung Chlortetracyclin:

Gruppe 1: 16,8 mg/kg KGW	Körpergewichte: Kalb-Nr.1: 105 kg
Gruppe 2: 33,6 mg/kg KGW	Kalb-Nr.2: 100 kg
	Kalb-Nr.3: 106 kg
	Kalb-Nr.4: 110 kg
	Kalb-Nr.5: 110 kg
	Kalb-Nr.6: 112 kg

▲ weitere Verabreichung unmittelbar nach der Probennahme

Abb. 5: Chlortetracyclin - Konzentrationen im Blutserum nach oraler Verabreichung von CS 82^R an sechs Mastkälber (Durchschnittswerte).



Sulfadimethoxin-Konzentrationen im Blutplasma nach oraler
Verabreichung von Trafigal 10 %^R an sechs Mastkälber

Die Resultate sind in Tabelle 6 aufgelistet sowie in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Acht bzw. zwölf Stunden nach der ersten Applikation wurde in allen Gruppen mit Durchschnittswerten von 77,2 (Gruppe 1), 89,4 (Gruppe 2) und 106,7 µg/ml (Gruppe 3) ein erster Gipfel erreicht.

Die durchschnittlichen Plasmaspiegel, die nach der zweiten und dritten Verabreichung gemessen wurden, entsprachen in allen Gruppen ungefähr denen nach der ersten Applikation.

Der Vergleich der in den einzelnen Gruppen gewonnen Ergebnisse zeigt, daß bis zu acht Stunden nach der ersten Verabreichung die Tiere der Gruppe 1 (niedrigste Dosierung) etwas höhere Werte aufwiesen als diejenigen der Gruppe 2 (mittlere Dosierung). Im weiteren Verlauf kehrte sich das Bild um.

In der Gruppe 3 (höchste Dosierung) wurden, außer eine Stunde und 24 Stunden nach der ersten Verabreichung, zu allen Zeitpunkten auch die höchsten Serumwerte gefunden.

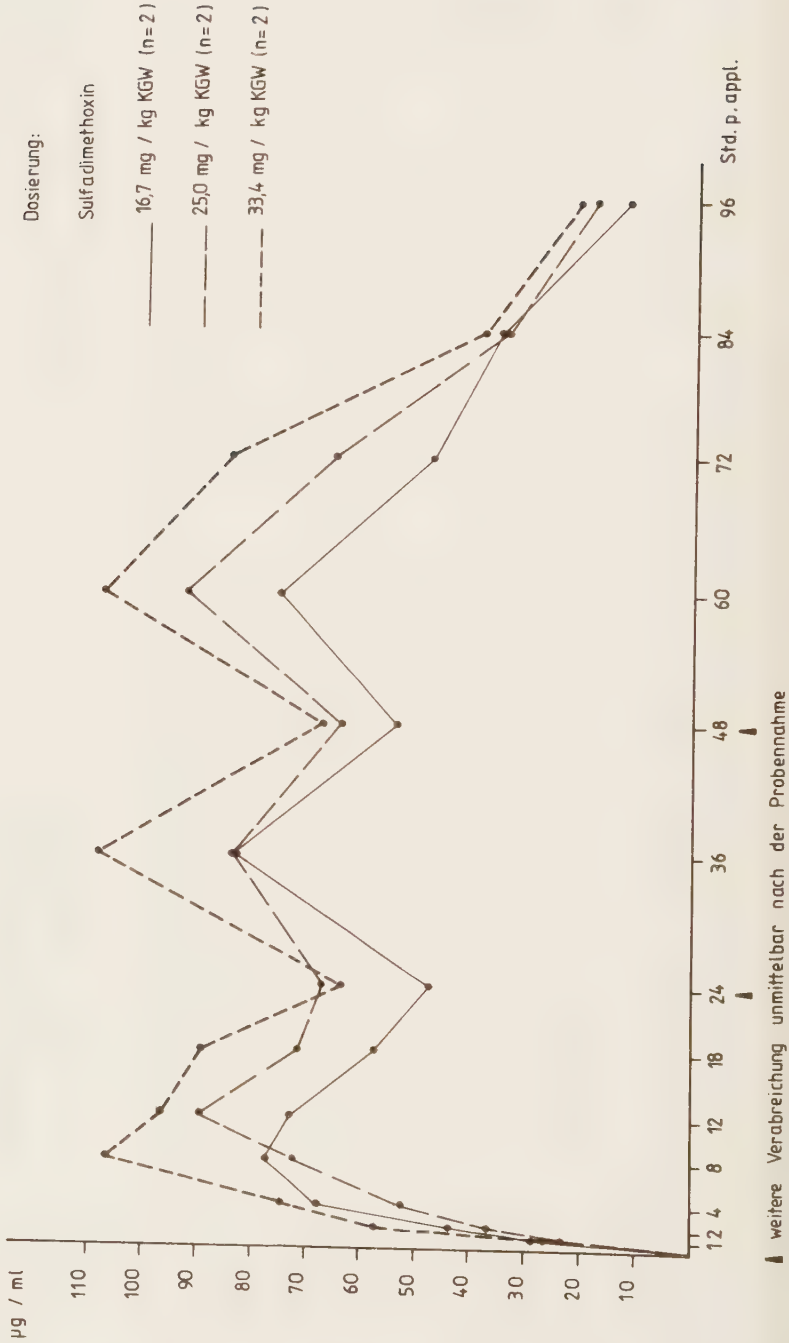
Bei den zwei Kontrolltieren konnte in keiner der untersuchten Plasmaproben Sulfadimethoxin nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Sulfadimethoxin-Konzentrationen im Blutplasma ($\mu\text{g/ml}$) nach oraler Verabreichung von Trafigal 10 % R an sechs Mastkälber.

	Std.p.appl.	1	2	4	8	12	18	24	36	48	60	72	84	96
Gruppe 1:	$\bar{x}$	28,9	43,7	67,9	77,2	73,0	57,7	47,5	83,7	54,0	75,4	48,2	35,6	12,4
	Kalb-Nr.1	23,4	41,3	57,1	72,5	79,2	63,2	53,2	88,1	54,2	91,6	58,4	45,1	13,1
	Kalb-Nr.2	34,4	46,1	78,6	81,8	66,7	52,2	41,7	79,2	53,8	59,2	38,0	26,0	11,7
Gruppe 2:	$\bar{x}$	23,2	36,8	52,6	72,2	89,4	71,9	67,2	84,0	64,0	92,3	65,4	34,2	18,7
	Kalb-Nr.3	30,3	47,1	62,1	80,5	77,3	59,3	56,4	75,8	59,4	86,8	59,8	30,9	16,9
	Kalb-Nr.4	16,1	26,4	43,0	63,9	101,5	84,5	77,9	92,2	68,6	97,8	71,0	37,4	20,4
Gruppe 3:	$\bar{x}$	26,8	57,1	74,7	106,7	96,5	89,1	63,9	108,4	67,6	107,7	84,7	38,7	21,5
	Kalb-Nr.5	24,3	50,0	67,0	106,2	104,4	92,1	69,3	121,4	78,3	135,4	119,4	40,5	21,8
	Kalb-Nr.6	29,3	64,2	82,4	107,1	88,6	86,1	58,4	95,3	56,8	79,9	50,0	36,8	21,1
Dosierung Sulfadimethoxin:														
Körpergewichte:														
Gruppe 1: 16,7 mg/kg KGW														
Gruppe 2: 25,0 mg/kg KGW														
Gruppe 3: 33,4 mg/kg KGW														
Kalb-Nr.1: 110 kg														
Kalb-Nr.2: 106 kg														
Kalb-Nr.3: 108 kg														
Kalb-Nr.4: 112 kg														
Kalb-Nr.5: 114 kg														
Kalb-Nr.6: 109 kg														

▲ weitere Verabreichung unmittelbar nach der Probenahme

Abb. 6.: Sulfadimethoxin - Konzentrationen im Blutplasma nach oraler Verabreichung von Trafigal 10 %^R an sechs Mastkälber (Durchschnittswerte).



D I S K U S S I O N

Gentamycin: Sowohl HJERPE u. ROUTEN (1976) als auch ZIV et al. (1980) haben in ihren Untersuchungen an Kälbern die höchsten Gentamycin-Serumspiegel eine Stunde post applicationem gemessen. Nach intramuskulärer Verabreichung von 3 mg Gentamycin pro kg Körpergewicht an Kälber konnte ZIV et al. (1980) Wirkstoffkonzentrationen im Blutserum ermitteln, welche nur geringfügig über den in den eigenen Versuchen gemessenen Werte lagen. GLAWISCHNIG et al. (1985) ermittelten jedoch nach intramuskulärer Verabreichung von 5 mg Gentamycin pro kg Körpergewicht an Kühe wesentlich höhere Gentamycin-Serumkonzentrationen als in den eigenen Experimenten mit gleicher Dosis an Kälbern bewirkt werden konnten. Sie waren ungefähr sechsmal so hoch wie die in den eigenen Untersuchungen gefundenen Gehalte.

Nach CLARK (1977 b) und PEDERSOLI et al. (1980) werden bei einer Serum-Gentamycinkonzentration von 5 µg/ml die meisten gramnegativen und grampositiven Organismen gehemmt. Diese Konzentration war in den eigenen Untersuchungen in den Gruppen 1 und 2 (3 bzw. 5 mg Gentamycin / kg KGW) nur eine Stunde nach der Applikation sowie in der Gruppe 3 (7 mg Gentamycin / kg KGW) nur für zwei Stunden nach der Verabreichung gewährleistet. Gentamycinkonzentrationen von 4 µg/ml wirken auf alle Stämme von *Corynebacterium pyogenes* sowie auf 97 % von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* wachstumshemmend (BUCHHOLZ, 1985).

Auch ZIV (1980) hält eine Gentamycinkonzentration von 4 µg/ml

im Serum für ausreichend, um die meisten grampositiven und gramnegativen Krankheitserreger zu hemmen. Eine Serum-Gentamycinkonzentration von 4 µg/ml wurde jedoch in den zuvor beschriebenen Versuchen lediglich für zwei Stunden in den Gruppen 1 und 2 und für vier Stunden in der Gruppe 3 aufrechterhalten.

Der größte Teil gramnegativer Bakterien wird nach CONZELMAN (1980) bei einer Gentamycinkonzentration von 3-5 µg/ml gehemmt. Doch selbst eine Serum-Gentamycinkonzentration von 3 µg/ml wurde in den eigenen Untersuchungen lediglich für vier Stunden in den Gruppen 2 und 3 erreicht. Der Hersteller des benutzten Präparates empfiehlt jedoch eine Dosierung von 4 mg /kg KGW und nur in schweren Fällen eine Wiederholungsbehandlung nach zwölf Stunden mit der halben Dosis.

Im eigenen Experiment konnten jedoch nach zwölf Stunden nur noch Serum-Gentamycinkonzentrationen von 0,35 - 0,70 µg/ml gefunden werden. Allerdings ist zu bedenken, daß der Hersteller die intramuskuläre Applikation für das Präparat empfiehlt.

WILSON et al. (1981) halten eine Serum-Gentamycinkonzentration, die 12 µg/ml übersteigt, für potentiell toxisch. Dieser Wert wurde in Gruppe 3 bei einem Tier eine Stunde nach der Behandlung mit 12,95 µg/ml überschritten.

Aufgrund der zuvor angestellten Überlegungen müßte die therapeutische Wirksamkeit von Gentamycin gegen grampositive und gramnegative Krankheitserreger nach subkutaner Verabreichung in Dosen von 3-7 mg/kg KGW als relativ gering und nur kurzfristig eingeschätzt werden. Die praktische Erfahrung zeigt jedoch, daß mit Gentamycin-Dosen von 5 mg / kg KGW in zwölfstündigem Behandlungsrhythmus ein guter therapeutischer Effekt

bei Enzootischer Bronchopneumonie infolge Infektion mit *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* zu erzielen ist.

Nach Mülle (1983) ist beim Rind die subkutane Applikation in den Trier wegen der geschmälernten Bioverfügbarkeit nicht zu empfehlen, die subkutane Verabreichung seitlich am Hals hat sich jedoch bezüglich der Bioverfügbarkeit als nahezu ebenso gut geeignet erwiesen wie die intramuskuläre Injektion. Letztere ist daher zur Vermeidung von Muskelreizungen und -nekrosen vorzuziehen.

Ampicillin: HJERPE u. ROUTEN (1976) konnten nach subkutaner Verabreichung von 20 mg Ampicillin / kg Körpergewicht bei Kälbern Serum-Ampicillinspiegel ermitteln, die erheblich über den in den eigenen Untersuchungen gefundenen Wirkstoffspiegeln lagen. So waren z.B. zwei Stunden post applicationem die von HJERPE u. ROUTEN (1976) gefundenen Serumspiegel annähernd doppelt so hoch und vier Stunden post applicationem fünfmal höher als die eigenen Werte.

Nach BUCHHOLZ (1985) werden bei 0,125 µg/ml Ampicillin / ml alle *Corynebakterien* im Wachstum gehemmt. Für 46 von 63 untersuchten *Pasteurella*-Stämmen ermittelte er eine MHK von 0,25 µg Ampicillin / ml.

Eine Konzentration von 0,25 µg Ampicillin / ml Serum konnte in den eigenen Untersuchungen in Gruppe 1 (10 mg Ampicillin / kg KGW) nur für zwei Stunden und in Gruppe 2 (20 mg Ampicillin / kg KGW) jedoch für vier Stunden gemessen werden.

BURROWS (1980 b) gibt für *Pasteurellen* eine MHK von 2 µg Ampi-

cillin / ml und für *Corynebacterium* eine MHK von 0,5 µg Ampicillin / ml an. Eine Serum-Ampicillinkonzentration von 2 µg/ml wurde in den eigenen Versuchen nur in Gruppe 2 und nur für zwei Stunden erreicht. Eine Konzentration von 0,5 µg Ampicillin / ml Serum wurde in Gruppe 1 lediglich für eine Stunde und in Gruppe 2 vier Stunden lang aufrechterhalten. HJERPE u. ROUTEN (1976) geben eine MHK von 1 µg Ampicillin / ml für *Corynebacterium* an; nach ihren Untersuchungen werden bei einer Konzentration von 0,87 µg Ampicillin / ml 96 % der Ampicillin-sensiblen Pasteurellen gehemmt.

Ein Serum-Ampicillinspiegel von 1 µg/ml wurde in den eigenen Untersuchungen nur in Gruppe 2 und nur für zwei Stunden aufrechterhalten. Eine Serum-Ampicillinkonzentration von 0,87 µg/ml wurde in den eigenen Untersuchungen ebenfalls nur in Gruppe 2 erreicht, wobei jedoch vier Stunden nach der Applikation die Konzentration mit 0,64 µg/ml wieder unter diesen Wert abgesunken war.

Die Serum-Ampicillinspiegel sind in den eigenen Versuchen sehr rasch abgefallen, was für eine kurze Halbwertszeit spricht. So geben DÜRR et al. (1980) für Ampicillin eine Halbwertszeit von 1,1 Stunden an.

Bei diesen Betrachtungen muß berücksichtigt werden, daß innerhalb der Gruppen von Tier zu Tier sehr große Schwankungen der Serum-Ampicillinkonzentrationen zu verzeichnen waren, wobei die Werte im Vergleich der einzelnen Tiere zum Teil um das 10-fache und mehr differierten. Eine Dosierung von 10 mg Ampicillin / kg KGW, wie sie auch vom Hersteller des im Versuch verwendeten Präparates empfohlen wird, muß aufgrund dieser Erkenntnis als unzureichend eingestuft werden. Auch die

Verdoppelung der Dosis auf 20 mg Ampicillin / kg KGW ergibt - wenn man 0,25 µg Ampicillin / ml Serum als erforderliche Konzentration zugrunde legt - nur für kurze Zeit einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel.

Erythromycin: HJERPE u. ROUTEN (1976) massen nach intramuskulärer Verabreichung von 4 mg Erythromycin / kg KGW Serum-Wirkstoffspiegel, die niedriger waren als die in den eigenen Untersuchungen gefundenen Werte nach subkutaner Verabreichung von 4 mg Erythromycin / kg KGW.

Die Untersuchungen von ENDRES (1983) ergaben für 20 Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* eine MHK von 3,2 µg Erythromycin / ml, wobei acht Stämme schon bei einer Konzentration von 0,8 µg/ml eine Wachstumshemmung zeigten.

In den hier in Rede stehenden Untersuchungen wurde nach subkutaner Verabreichung von Erythromycin nur einmal, nämlich in Gruppe 2 (8mg Erythromycin / kg KGW) sechs Stunden nach der zweiten Applikation eine Konzentration von 0,8 µg/ml erreicht bzw. mit 0,87 µg/ml leicht überschritten. Auch nach oraler Verabreichung wurde lediglich in Gruppe 3 (20 mg Erythromycin / kg KGW) zwei Stunden nach der ersten Verabreichung ein Wirkstoffspiegel von 0,8 µg/ml gefunden.

Nach HJERPE u. ROUTEN (1976) werden die meisten Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* bei 8 µg/ml gehemmt, wobei keiner der 183 untersuchten Stämme bei einer Konzentration unter 1 µg/ml eine Wachstumshemmung zeigte. Eine Erythromycinkonzentration von 1 µg/ml Serum und darüber

wurde in den eigenen Experimenten weder nach subkutaner noch nach oraler Verabreichung gefunden.

BURROWS (1980 c) weist jedoch darauf hin, daß die niedrigen Serumspiegel aufgrund der charakteristischen Gewebeakkumulation des Erythromycins täuschen und in der Lunge drei- bis fünfmal höhere Erythromycinkonzentrationen als im Serum anzutreffen sind. Dies würde zu einer günstigeren Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit der in den eigenen Untersuchungen gefundenen Erythromycinspiegel in Bezug auf die oben angeführten MHK führen. DÜRR et al. (1980) halten jedoch eine hohe Wirkstoffkonzentration in einzelnen Organen nicht für therapeutisch bedeutend, da die Konzentrierung aus einer hohen Proteinbindung resultiert und der Wirkstoff nicht frei zur Verfügung steht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die subkutane Verabreichung von 8 mg Erythromycin / kg KGW als bedingt therapeutisch wirksam eingestuft werden kann. Die vom Hersteller empfohlene Dosis von 2-4 mg Erythromycin / kg KGW muß als ungenügend erachtet werden.

Zur oralen Verabreichung von Erythromycin ist insbesondere anzumerken, daß ab der dritten Tränkung fünf der sechs Kälber die Aufnahme verweigerten, so daß die Tränke aus Gleichheitsgründen allen Kälbern mit der Schlundsonde eingegeben wurde, woraufhin keine Erythromycinspiegel bzw. Wirkstoffkonzentrationen knapp an der Erfassungsgrenze gefunden wurden. Bekanntlich wird bei Eingabe mit der Sonde der Schlundrinnenreflex umgangen, so daß die Tränke in den Pansen gelangt, von wo keine Wirkstoffresorption erfolgt.

Der Hersteller des verwendeten Präparates empfiehlt eine

Dosierung von 5-10 mg Erythromycin / kg KGW. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen ist jedoch die orale Verabreichung von Erythromycin als sehr problematisch zu beurteilen.

Chlortetracyclin: BRÜGGEMANN et al. (1972) konnten nach Verabreichung von 8 mg CTC / kg KGW mit der Milchaustauschtränke bei Kälbern analog zu den eigenen Beobachtungen ebenfalls nach vier bis sieben Stunden den CTC-Höchstwert im Serum (0,29 µg/ml) messen, der allerdings wesentlich niedriger lag als der in den eigenen Untersuchungen ermittelte Gipfel (2,76 µg/ml) nach Verabreichung von 16,8 mg CTC / kg KGW. Auch LUTHMAN et al. (1983) fanden nach oraler Verabreichung von 10 mg CTC / kg KGW an Kälber vier Stunden post applicationem den höchsten Serum-Wirkstoffspiegel mit 1,9 µg/ml.

CHANG u. CARTER (1976) geben für Tetracyclin eine MHK für *Pasteurella multocida* von 0,4-50 µg/ml an, wobei vier der zehn untersuchten Stämme bei einer Konzentration von 0,8 µg/ml im Wachstum gehemmt wurden. Für vier Stämme der *Pasteurella haemolytica* betrug die MHK 0,4, 0,8, 1,6 und 25,0 µg/ml. In den eigenen Untersuchungen wurde in Gruppe 1 (16,8 mg CTC / kg KGW) für 36 Stunden ein Serumspiegel über 0,5 µg/ml erreicht, in Gruppe 2 (33,6 mg CTC / kg KGW) lag die Serum-Chlortetracyclinkonzentration für 36 Stunden über 1,0 µg/ml.

Nach BUCHHOLZ (1985) wurden 10 von 20 untersuchten Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* bei 2,0 bis 16 µg CTC / ml im Wachstum gehemmt. Für Pasteurellen ermittelte er für 43 % von 63 untersuchten Stämmen eine MHK von 0,5 bis 2,0 µg CTC / ml, für 35 % eine MHK von 4,0 bis 16 µg CTC / ml und für 22 % eine MHK von

32 µg CTC / ml. Eine Serum-Chlortetracyclinkonzentration von durchschnittlich 2 µg/ml oder darüber wurde in den eigenen Untersuchungen über einen Zeitraum von acht Stunden aufrecht erhalten.

HJERPE u. ROUTEN (1976) halten eine Tetracyclinkonzentration von 1-2 µg/ml für ausreichend. In den eigenen Experimenten wurde nur in Gruppe 2 eine ziemlich konstante Serum-Chlortetracyclinkonzentration von 1-2 µg/ml erreicht. Bei diesen Tieren war eine sehr schlechte Aufnahme mit der Milch zu beobachten, was eine Erhöhung der Dosis problematisch erscheinen läßt.

Zu beachten sind die großen individuellen Schwankungen der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen, wobei die Werte oft um das zwei- bis dreifache differierten, in einem Fall (Gruppe 3 acht Stunden nach der ersten Verabreichung) sogar um das sechsfache.

Der Hersteller des verwendeten Präparates empfiehlt eine Dosierung von 8,4 bis 16,8 mg CTC / kg KGW und Tag. Diese Dosis konnte in den eigenen Versuchen keinen therapeutisch wirksamen Blutspiegel erzeugen. Die Verdoppelung der Dosis auf 33,6 mg / kg KGW erhöhte zwar den Blutspiegel, jedoch wurde diese Menge schlecht aufgenommen.

Sulfadimethoxin: KLATT (1975) fand bei Rindern nach oraler Verabreichung von 15 bzw. 20 mg Sulfadimethoxin / kg KGW Serumwirkstoffspiegel, die nur etwa halb so hoch waren wie die in den eigenen Experimenten nach Verabreichung von 16,7 mg Sulfadimethoxin / kg KGW. Auch REHM u. WEBER (1966) konnten nach intravenöser Applikation von 50 mg Sulfadimethoxin / kg KGW bei Rindern Plasma-Wirkstoffkonzentrationen ermitteln, die zum Teil ein Zehntel der Plasmaspiegel erreichten, die in den eigenen

Untersuchungen nach oraler Verabreichung von 16,7 mg Sulfadimethoxin / kg KGW ermittelt wurden.

Von REHM u. RIEDER (1965) wird der therapeutische Blutspiegel für Sulfadimethoxin mit 20-30 µg/ml angegeben. Auch BAGGOT et al. (1976) halten eine Sulfadimethoxin-Konzentration von 25 µg/ml für therapeutisch noch ausreichend. Nach BUCHHOLZ (1985) erwiesen sich jedoch verschiedene Sulfonamide bei MHK-Bestimmungen wenig wirksam gegen *Pasteurella* spp. und überhaupt nicht wirksam gegen *Corynebacterium pyogenes*, was analog für Sulfadimethoxin auch zutreffen dürfte. Berücksichtigt man jedoch, daß es sich bei dem verwendeten Präparat um ein Mischpräparat (Sulfadimethoxin / Trimethoprim) handelt, so dürften die in den eigenen Untersuchungen ermittelten Sulfadimethoxinwerte für *Pasteurella* spp. in der therapeutischen Wirksamkeit wesentlich höher zu bewerten sein. In den eigenen Untersuchungen wurde schon in Gruppe 1 (16,7 mg Sulfadimethoxin / kg KGW) für 36 Stunden nach der letzten Verabreichung durchgehend eine Plasma-Sulfadimethoxinkonzentration aufrecht erhalten, die über 28 µg/ml lag. Eine Dosierung von 16,7 mg / kg KGW und Tag wird auch vom Hersteller empfohlen. Einige Autoren (HEIDRICH u. MÜLLING, 1960; STOWE u. SISODIA, 1963; HJERPE u. ROUTEN, 1976; RIGHTER et al., 1979) geben jedoch den therapeutisch wirksamen Blutspiegel von Sulfadimethoxin mit 50 µg/ml an. Eine solche Serumkonzentration wurde in Gruppe 2 (25 mg Sulfadimethoxin / kg KGW) im Zeitraum von vier Stunden nach der ersten Applikation bis 24 Stunden nach der letzten Verabreichung erreicht. Die Tiere der Gruppe 3 (33,4 mg Sulfadimethoxin / kg KGW) wiesen abweichend davon schon etwas früher, nämlich bereits zwei Stunden nach der ersten Verabreichung eine Plasmakonzentration über 50 µg/ml auf.

HJERPE u. ROUTEN (1976) wiesen darauf hin, daß wegen der hohen Serumproteinbindung des Sulfadimethoxins eine Serumkonzentration von 80-150 µg/ml wünschenswert wäre. In den eigenen Untersuchungen war in keiner Gruppe ein durchschnittlicher Serumspiegel festzustellen, der durchgehend über 80 µg Sulfadimethoxin / ml lag.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei einer oralen Verabreichung von 25 mg Sulfadimethoxin / kg KGW und Tag, wie es in Gruppe 2 zur Anwendung gelangte, nach Aussage einiger Autoren ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel gegenüber Infektionen mit *Pasteurella* spp. erzeugt werden kann.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurden in fünf Untersuchungsperioden an jeweils sechs Milchmastkälbern der Konzentrationsverlauf im Blutserum von fünf verschiedenen antibakteriell wirksamen Medikamenten bestimmt. Gentamycin und Ampicillin wurden subkutan, Chlortetracyclin und Sulfadimethoxin oral verabreicht. Die Applikation von Erythromycin erfolgte sowohl oral als auch subkutan.

Die Serumkonzentrationen von Gentamycin, Ampicillin, Erythromycin und Chlortetracyclin wurden anhand des Agardiffusionstests, die Plasmakonzentration von Sulfadimethoxin mittels des Verfahrens von BRATTON-MARSHALL (1939) bestimmt. Die Ergebnisse wurden zu den von anderen Untersuchern ermittelten minimalen Hemmstoffkonzentrationen für *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* in Beziehung gesetzt.

Nach subkutaner Verabreichung von 3, 5 und 7 mg Gentamycin / kg KGW konnten eine Stunde post applicationem die höchsten Blutserumkonzentrationen gemessen werden (6,0, 9,0 bzw. 11,0 µg/ml). Ein therapeutischer Wirkstoffgehalt im Serum konnte bis ca. vier Stunden post applicationem erreicht werden (2,6, 3,5 bzw. 4,4 µg/ml).

Nach subkutaner Applikation von 20 mg Ampicillin / kg KGW lag die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration im Blutserum für ca. vier Stunden im therapeutisch wirksamen Bereich nämlich zwischen 2,3 µg/ml eine Stunde post applicationem und 0,6 µg/ml vier Stunden post applicationem.

Sowohl durch die subkutane (4 bzw. 8 mg Erythromycin / kg KGW) als auch durch die orale (10,15 bzw. 20 mg Erythromycin / kg KGW) Verabreichung von Erythromycin ließen sich lediglich durchschnittliche Wirkstoffspiegel bis zu maximal 0,9 µg/ml erzielen.

Nach oraler Gabe von 33,6 mg Chlortetracyclin / kg KGW wurde die therapeutisch wirksame Serumkonzentration nur geringgradig überschritten. Die Wirkstoffkonzentration stieg vier Stunden post applicationem auf ca. 2,5 µg/ml an, erreichte 8 Stunden post applicationem ein Maximum mit 2,8 µg/ml und sank nach 18 Stunden post applicationem auf durchschnittlich 1,0 µg/ml.

Nach oraler Gabe von 25 mg Sulfadimethoxin / kg KGW erreichte der Wirkstoffspiegel im Plasma nach gleichmäßigem Anstieg bei zwölf Stunden post applicationem ein Maximum von 89 µg/ml und fiel nach 24 Stunden post applicationem auf 67 µg/ml ab. Bei der therapeutischen Wirksamkeit von Sulfadimethoxin ist zu berücksichtigen, daß es sich bei dem im Versuch verwendeten Präparat um ein Mischpräparat (Sulfadimethoxin / Trimethoprim) handelt.

Investigations on the pharmacokinetics of gentamycin, ampicillin, erythromycin, chlortetracycline and sulfadimethoxine in the blood serum of milk calves after subcutaneous or oral application.

S U M M A R Y

In this study blood serum drug levels of five different antimicrobial agents were measured which were administered to six milk calves in five test groups. Subcutaneous application was used for gentamycin and ampicillin, oral application for chlortetracycline and sulfadimethoxine. Erythromycin was applied in both ways.

Serum drug levels were measured by using an agar diffusion method. Sulfadimethoxine was determined in plasma by the method described by BRATTON-MARSHALL (1939). The measured plasma drug levels were related to the in vitro minimal inhibitory concentration of *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* and *Corynebacterium pyogenes*.

After subcutaneous application of 3.5 respectively 7 mg of gentamycin per kg bodyweight, the highest serum drug levels could be measured one hour post applicationem (6.0, 9.0 respectively 11.0 µg/ml). Therapeutic serum drug levels could be maintained for four hours post applicationem (2.6, 3.5 respectively 4.4 µg/ml).

Subcutaneous application of 20 mg of ampicillin per kg bodyweight was followed by serum levels for four hours post applicationem (2.3 µg/ml one hour post applicationem and 0.6 µg/ml four hours post applicationem).

Both subcutaneous (4 respectively 8 mg erythromycin per kg bodyweight) and oral administration (10, 15 respectively 20 mg of erythromycin per kg bodyweight) produced serum levels of 0.9 µg/ml at most.

After oral application of 33.6 mg of chlortetracycline per kg bodyweight therapeutic serum levels could be measured for a short time. Four hours after application the average serum level was 2.5 µg/ml, eight hours after application the level attained a maximum of 2.8 µg/ml and declined to 1.0 µg/ml 18 hours after application.

After oral application of 25 mg sulfadimethoxine per kg bodyweight plasma levels attained a maximum of 89 µg/ml at 12 hours after application and fell to 67 µg/ml after 24 hours. In judging the therapeutic efficacy of sulfadimethoxine it must be borne in mind that a combination with trimethoprim was used.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ACRED, P., P.J. LARKIN und L. MIZEN (1966): The distribution of orally administered ampicillin in calves.

Vet. Rec. 79, 103-104

BADER, F. (1964): The results of the therapeutic treatment of cattle with the sulphonamide Ro 4-0517 (ROCHE) and the determination of sulphonamide blood levels in treated cattle.

Vet. Med. Diss., Bern

BAGGOT, J.D. (1970): Some aspects of drug persistence in domestic animals.

Res. vet. Sci. 11, 130-137

BAGGOT, J.D. (1980): Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 176, 1085-1090

BAGGOT, J.D., T.M. LUDDEN and T.E. POWERS (1976): The bioavailability, disposition kinetics and dosage of Sulfadimethoxine in dogs.

Can. J. comp. Med. 40, 310-317

BARNET, M. und S.R.M. BUSHBY (1970): Trimethoprim and the sulfonamides.

Vet. Rec. 87, 43-51

BERNER, H. (1981): Einsatz eines Sulfamethazin-Bolus bei Mastbul-
len in Streßsituationen und bei Erkrankungen der Atemwege.
Tierärztl. Umschau 36, 770-777

BERNER, H., W. GRÄNZER (1981): Einsatz eines Sulfamethazin-Bolus
bei Mastbullen in Streßsituationen und bei Erkrankungen der
Atemwege.
Tierärztl. Umschau 36, 698-707

BLACK, W.D. (1976): Serum ampicillin levels in the calf: influence
of dosage, route of administration and dosage form.
Can. J. comp. Med. 40, 341-345

BOXENBAUM, H.G., J. FELLIG, L.I. HANSON, W.E. SNYDER and S.A. KAPLAN
(1977): Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in cattle.
Res. vet. Sci. 23, 24-28

BRATTON, A.C. and E.K. MARSHALL (1939): A new coupling component
for sulphanilamide determination.
J. Biol. Chem 128, 537-550

BROWN, M.P., W.R. KROLL and C. BEAL (1984): Ampicillin trihydrate
in foals: serum concentration and clearance after a single
oral dose.
Equine vet. J. 16, 371-373

BRÜGGEMANN, J., U. LÖSCH und G. KNALL (1972): Über die Chlortetra-
cyclin-Konzentration und -Verweildauer im Serum von Kälbern
nach peroraler Chlortetracyclin-Verabreichung.
Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkd. 29, 230-238

BUCHHOLZ, A.v. (1985): Minimale Hemmkonzentrationen von Ampicillin, Cefoperazon, Chlortetracyclin, Gentamycin, Polymyxin B, Trimethoprim, Sulfaäthoxypyridazin, Sulfadimidin/Sulfathiazol, Trimethoprim/Sulfathiazol/Sulfadimidin und Trimethoprim/Sulfadoxin für *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft.

Vet. med. Diss., München

BURROWS, G.E. (1979): Gentamycin.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 175, 301-302

BURROWS, G.E. (1980 a): Therapeutic considerations in the use of antibacterials.

Bovine Pract. 15, 103-110

BURROWS, G.E. (1980 b): Systemic antibacterial drug selection and dosage.

Bovine Pract. 15, 103-110

BURROWS, G.E. (1980 c): Pharmacotherapeutics of Macrolides, Lincomycins and Spectinomycin.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 176, 1072-1077

CHANG, W.H. and G.R. CARTER (1976): Multiple drug resistance in *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle and swine.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 169, 710-712

CLARK, C.H. (1977 a): Bacterial sensitivity to the aminoglycosides.

Mod. Vet. Pract. 58, 675-678

CLARK, C.H. (1977 b): Clinical uses of Gentamycin.

Mod. Vet. Pract. 58, 751-754

CONZELMAN, G.M. (1980): Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 176, 1078-1080

DEBACKERE, M. (1971): Untersuchungen über die Sulfonamidblut-plasma-Konzentration und die Sulfonamidausscheidung beim Rind nach Verabreichung von Sulfamethazin in einer "Sustained-Release"-Form.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 516-520

DINSE, P. (1974): Die Anwendung von Gentamycin in der Kälberpraxis.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 614-615

DIRKSEN, G. (1981): Fragen der Arzneimittelanwendung bei Mastkälbern und -rindern.

Prakt. Tierarzt 62, 945-953

DIRKSEN, G. und M. STÜBER (1982): Ursachen von Mißerfolgen bei der Behandlung der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes.

Prakt. Tierarzt 63, collegium veterinarium, 104-111

- DÜRR, A., Ch. FRUTIGER, D. LIOR, M. PILLOUD, T. SCHLATTER,
P. TSCHUDI und H.J. SCHATZMANN (1980): Die Bedeutung der
Pharmakokinetik für die Dosierung in der Chemotherapie.
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 122. 307-322
- DUNHAM, R.E. (1967): Die Wirkung von Gentamycin im Experiment
und bei der Mastitis des Rindes.
Vet. Med. Diss., Giessen
- ENDRES, A. (1983): Minimale Hemmkonzentrationen von Oxytetra-
cyclin, Penicillin G, Chloramphenicol, Erythromycin, Sul-
famethazin und Sulfadoxin-Trimethoprim für *Pasteurella*
haemolytica, *Pasteurella multocida* und *Corynebacterium*
pyogenes boviner Herkunft.
Vet. Med. Diss., München
- FIEBIGER, E., W. BERGER und K. FIEBIGER (1973): Praxiserfah-
rungen bei der oralen Behandlung von Saugkälbern mit
einem potenzierten Sulfonamid-Additions-Präparat in Pul-
verform (=Vetoprim^R900).
Tierärztl. Umschau 28, 510-514
- GEYER, K. (1982): Untersuchungen über Gewebereizungen und
-nekrosen bei Kälbern infolge intramuskulärer Injektion
von antibakteriellen Präparaten.
Vet. Med. Diss., München

GLAWISCHNIG, E., W. BAUMGARTNER und K. SASSHOFER (1985):

Zur Pharmakokinetik von Gentamycin bei Rind und Schwein.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 92, 382-384

GOGH, H.v., and A.S.J.P.A.M.v. MIERT (1977): The absorption of
sulfonamides from the gastrointestinal tract during pyro-
geninduced fever in kids and goats.

Zbl. Vet. Med.A 24, 503-510

GORZYNSKI, E.A. and E. NETER (1953): Study on the in vitro
efficacy of erythromycin and carbomycin on Pasteurella
multocida.

Antibiot. Chemother. 3, 1211-1214

GREVE, J.P. (1979): Erfahrungen aus einer Praxis über die Be-
handlung von Bronchopneumonien und Katarrhen der oberen
Luftwege bei Rindern.

Tierärztl. Umschau 34, 132-134

HARIHARAN, H. and D.A. BARNUM (1974): Minimal inhibitory con-
centrations of twenty antimicrobial agents to animal
pathogens.

Can. J. comp. Med. 38, 437-442

HEIDRICH, H.J. und M. MÜLLING (1960): Untersuchungen über
die therapeutisch optimale Applikationsart und Dosierung
von SULMET bei Rindern, Kälbern und Schweinen durch Blut-
spiegelbestimmungen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 73, 205-209

HJERPE, C.A. (1983): Systemic antimicrobial therapy in beef cattle: Pharmacologic and therapeutic considerations. Bovine Proceedings 15, 92-108

HJERPE, C.A. and T.A. ROUTEN (1976): Practical and theoretical considerations concerning treatment of bacterial pneumonia in feedlot cattle, with special reference to antimicrobial therapy.

Proc. 9th. Ann. Conv. Am. Assoc. Bov. Pract.,
San Francisco, 94-140

HOUDSHELL, J.W., J.F. LAMENDOLA and J.S. MCCracken (1982): Clinical pharmacology of aminoglycosides. Mod. Vet. Pract. 63, 619-621

IMMELMAN, A., W.S. BOTHA and D. GRIB (1978): Muscle irritation caused by different products containing oxytetracycline.

J. South Afr. Vet. Ass. 49, 103-105

KLATT, P. (1975): Bericht über Blutplasmaspiegeluntersuchungen an Rindern nach wiederholter oraler Gabe unterschiedlicher Dosen Trafigal^R 30 % ad us vet.

Abt. Vet. med. Forschung, Hoechst Ag

KLEIN, P. (1957): Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

- KNALL, G.J. (1971): Zur Untersuchung der Chlortetracyclinkonzentration im Kälberserum nach Verabreichung von chlortetracyclinhaltigem Milchaustauschfutter für die Kälbermast.
Vet. Med. Diss., München
- KNIFTON, A. (1982): Pharmacokinetics of antibacterials in calves.
Vet. Rec. 111, 49-52
- KRAMER, M. (1969): Assay methods for antibiotics in milk, dairy products and animal tissues: Methods, reports, and protocols.
FDA, Washington, D.C. 20204
- LARKIN, P.J. (1972): The distribution of a 400 mg dose of Ampicillin administered orally to calves.
Vet. Rec. 90, 476-478
- LARSON, V.L. (1975): Antimicrobial therapy in ruminants.
Vet. Clin. of North Amer. 5, 101-115
- LUTHMAN, J. and S.O. JAKOBSSON (1983): The availability of Tetracyclines in calves.
Nord. Vet. Med. 35, 292-299
- MARSHALL, A.B. and G.H. PALMER (1980): Injection sites and drug bioavailability.
In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology. Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979, Amsterdam, Netherlands; Elsevier, 54-60

- MIETH, K. und H. TSCHÄPE (1982): Zum Einsatz von Trimetho-
prim/Sulfonamid-Kombinationen in der Veterinärmedizin.
Mh. Vet.-Med., 37, 704-708
- MÜLLE, G. (1983): Untersuchungen beim Rind zum Verhalten von
Arzneimitteln in Abhängigkeit von der Art und vom Ort
der Applikation.
Vet. Med. Diss., Berlin
- PEDERSOLI, W.M., A.A. BELMONTE, R.C. PUROHIT and W.R. RAVIS
(1980): Pharmacokinetics of Gentamycin in the horse.
Am. J. Vet. Res. 41, 351-354
- PILLOUD, M. (1982): Quelques remarques destinées aux prati-
ciens sur les particularités des sulfamidés.
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 124, 257-266
- REHM, W.F. und J. RIEDER (1965): Untersuchungen zur Frage
eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels bei zwei
Sulfonamiden (Sulfamethazin und Sulfadimethoxin).
Arch. exp. vet. Med. 19, 807-812
- REHM, W.F. und J.P. WEBER (1966): Die Bestimmung der thera-
peutisch wirksamen Verweildauer im Organismus (t_{wv}) von
Sulfonamiden in der Tiermedizin.
Wien. Tierärztl. Mschr 53, 499-515

RIGHTER, H.F., D.H. SHOWALTER and R.H. TESKE (1979): Pharmacokinetic study of Sulfadimethoxine depletion in suckling and growing pigs.

Am. J. Vet. Res. 40, 713-715

RIVIERE, J.E. and G.L. COPPOC (1981): Selected aspects of aminoglycoside antibiotic nephrotoxicosis.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 178, 508-509

RUCKEBUSCH, Y. (1981): Antimicrobial drugs in veterinary medicine.

Acad. Press, 141-167

SCHIPPER, I.A. (1965): Milk and blood levels of chemotherapeutic agents in cattle.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 147, 1403-1407

SCHUMACHER, E. (1962): Chemie, Pharmazie und Pharmakologie der in der Veterinärmedizin gebräuchlichsten Antibiotika.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 104, 350-360

SILVESTRI, R.G., P.F. MAGNIFICO and S.G. GLATSTEIN (1967): Long-acting sulfonamides in cattle: a study of pharmacologic properties.

Am. J. Vet. Res. 28, 1783-1797

STOWE, C.M. and C.S. SISODIA (1963): The pharmacologic properties of Sulfadimethoxin in dairy cattle.

Am. J. Vet. Res. 24, 525-563

THOMPSON, S.M.R. and W.D. BLACK (1978): A study of the influence of the method of oral administration of Ampicillin upon plasma drug levels in calves.

Can. J. comp. Med. 42, 255-259

WILSON, R.C., S.C. WHELAN, D.B. COULTER, E.A. MAHAFFEY, M.B. MAHAFFEY and T.L. HUBER (1981): Kinetics of Gentamycin after intravenous, intramuscular, and intratracheal administration in sheep.

Am. J. Vet. Res. 42, 1901-1904

ZIV, G. (1980): Availability and usage of new antibacterial drugs in Europe.

J. Amer. Vet. Med. Ass. 176, 1122-1128

ZIV, G., J. SHANI and F.G. SULMAN (1973): Pharmacokinetic evaluation of Penicillin and Cephalosporin derivatives in serum and milk of lactating cows and ewes.

Am. J. Vet. Res. 34, 1561-1565

ZIV, G. and F.G. SULMAN (1974): Distribution of aminoglycoside antibiotics in blood and milk.

Res. vet. Sci. 17, 68-74

ZIV, G., J.F.M. NOUWS, D.G. GROOTHUIS and A.S.J.P.A.M.v. MIERT
(1977): Oral absorption and bioavailability of ampicillin
derivatives in calves.

Am. J. Vet. Res. 38, 1007-1013

ZIV, G., M. STORPER, M. WANNER and J. NICOLET (1980): Ver-
gleichende pharmakologische Untersuchungen von Gentamicin
und Tobramycin bei neugeborenen Kälbern.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 122, 417-426

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Matzke für sein Engagement bei der Durchführung der praktischen Arbeiten ebenso Herrn Prof. Dr. W. Gedek für seine ausgezeichnete Betreuung.

Frau Schretter und Frau Schwegler danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei den Laborarbeiten.

LEBENS LAUF

Geboren: am 21. März 1954 in Markt Schwaben,
Kreis Ebersberg.

Vater: Sebastian Sepp.

Mutter: Elisabeth Sepp, geb. Bauer.

Volksschule: 1960 - 1965 in Markt Schwaben.

Gymnasium: 1965 - 1974 in Erding.

Abitur: 21. Juni 1974.

Bundeswehr: Okt. 1974 - Sept. 1976 Zeitsoldat.

Wartezeit: Okt. 1976 - Sept. 1977 Tätigkeit als Tier-
pfleger an der Bayer. Landesanstalt f. Tier-
zucht in Grub.
Okt. 1977 - Okt. 1978 Tätigkeit als Tier-
pfleger an der Bayer. Landesimpfanstalt in
München.

Studium: Nov. 1978 - Okt. 1983, Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Tierärztliche

Prüfung: 26. Oktober 1983.

Approbation: 01. Dezember 1983.

Berufliche

Tätigkeit: Jan. 1984 - Aug. 1984 angestellter Tierarzt
an der Bayer. Landesanstalt f. Tierzucht
in Grub.
Sept. 1984 - Dez. 1984 freiberufl. Tierarzt.
Jan. 1985 Niederlassung als prakt. Tierarzt.

Hochzeit: 27. Dezember 1985

